Université Paul-Sabatier de Toulouse
U. E. R. des Sciences Médicales

Année 1974 **N° 254**

LA SCLÉROSE en PLAQUES : Mise au point étiopathogénique et thérapeutique, premiers essais d'un nouvel immunodépresseur

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

MONNIER René

JURY

MM.	J. GERAUD	Président
	A. RASCOL A. BES GUIRAUD-CHAUMEIL	Assesseurs
	M. DELPLA	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, Rue Ninau
1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0025

LA SCLÉROSE en PLAQUES :
Mise au point étiopathogénique, et thérapeutique, premiers essais d'un nouvel immunodépresseur

Université Paul-Sabatier de Toulouse
U. E. R. des Sciences Médicales

Année 1974 **N° 254**

LA SCLÉROSE en PLAQUES : Mise au point étiopathogénique et thérapeutique, premiers essais d'un nouvel immunodépresseur

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

MONNIER René

JURY

MM.	J. GERAUD	Président
	A. RASCOL A. BES GUIRAUD-CHAUMEIL	Assesseurs
	M. DELPA	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, Rue Ninau
1974

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Président de l'Université..... M. LARENG
1er Vice-Président..... M. MATHIS
2e Vice-Président..... M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN. . . . . M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL. . . . . M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire.....	MM	LAZORTHES
Doyen honoraire.....		CALVET
Doyen honoraire.....		BRUSTIER
Professeur honoraire.....	MM.	VALLOIS
Professeur honoraire.....		TAPIE
Professeur honoraire.....		DELAS
Professeur honoraire.....		RISER
Professeur honoraire.....		BUGNARD
Professeur honoraire.....		VINCENT
Professeur honoraire.....		MOREL
Professeur honoraire.....		BOUISSET
Professeur honoraire.....		CALMETTES
Professeur honoraire.....		THOMAS
Professeur honoraire.....		LAGROT
Professeur honoraire.....		DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire.....		FABRE P.
Professeur honoraire.....		JAHIER
Professeur honoraire.....		SENDRAIL
Professeur honoraire.....		PONS
Professeur honoraire.....		SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique.....	MM.	DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud.....		GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale.....		GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie....		POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer.....		GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie		PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique.		FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire.....		ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.		BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires.		LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses.....		ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture		DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance..		REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie.....		LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique.....		GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale.....		PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chir. Maxillo-faciale		CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique et Chirurgie Orbito-palpérale		DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Cervico-faciale.		CLAUX	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie.....		DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique.....		RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale.....		MONROZIES	Purpan
Anatomie.		BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique.....		FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée.....		JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation.....		LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie.....	Mme	ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A.....	MM.	AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B.....		BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale.....		CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique.....		VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie.		MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale.....		BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie.		BIRMAN	
Histologie.		BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie..		DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale.....		MONNIER	Purpan
Immunologie.		DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail...		GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale.....		DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale.		BOULARD	Purpan

UNIV. LEIDEN BIBL.

Pathologie Médicale		RIBAUT	Purpan
Physiologie		BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale		LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique		DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique		BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie		PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie		RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie		MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne		LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie		GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie		BEC	Purpan
Médecine Générale		ARLET	Rangueil
Neuro Chirurgie		ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M.	FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	LARENG M.-B	Purpan
Biochimie Médicale	MM.	VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie		ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale		GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale		SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique		BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique		SUC	Rangueil
Médecine Générale		RIBET	Rangueil
Physiologie		GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie Pathologique		RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anesthésiologie		VIRENQUE C	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme	DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM.	REGIS	Rangueil
Biophysique		GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie		CARTON	Rangueil
Cardiologie		BERNADET	Rangueil
Cardiologie		BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale		ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale		GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale		COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique		PONTONNIER Georg	Rangueil
Hépa-Gastro-Entérologie		PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne		FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail		PUJOL M.	Purpan
Néphrologie		CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie		LAZORTHES Y	Rangueil
Neunrologie		GUIRAUD-CHAUMEIL	Purpan
O.R.L.		LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique		UTHEZA Guy	Purpan
Parasitologie		LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale		ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		JOVER	Rangueil
Physiologie		PAGES B.	Purpan
Psychiatrie		MORON	Rangueil
Radiologie		COMBES P.	Purpan
Radiologie		PUTOIS	Purpan
Rhumatologie		FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		SALVADOR M.	Purpan
Urologie		PONTONNIER Franç	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM.	SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale		GLEIZES	Purpan
Obstétrique		ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire général de l'Université ..... M. PRINEAU J.-P.

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidat
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A la mémoire de :

MES GRANDS PARENTS

MA TANTE

MA BELLE-MERE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean GERAUD

Professeur de clinique neurologique et psychiatrique
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons suivi avec grand intérêt l'enseignement que vous nous avez transmis à la Faculté.

Nous avons apprécié votre simplicité, votre solide bon sens, votre grande humanité, la richesse et la clarté de votre savoir.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail, nous vous remercions et vous témoignons notre profond respect.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur André RASCOL

Professeur de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Trouvez ici le témoignage de notre profonde gratitude pour la qualité de votre enseignement.

Nous voudrions vous exprimer notre déférente admiration et notre reconnaissance d'être aujourd'hui parmi nos juges.

Monsieur le Professeur André BES

Professeur de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Avec une grande bienveillance vous avez accepté de juger ce travail et l'intérêt qu'il a pu susciter en vous est une grande satisfaction pour nous.

Trouvez ici l'expression de notre profonde admiration et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL

Maître de Conférence agrégé de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être de notre jury de thèse.

Nous vous prions de bien vouloir agréer l'expression de notre vive reconnaissance.

Monsieur le Docteur Max DELPLA

Chargé de cours de Neurologie

C'est avec une grande bienveillance que vous avez accepté d'être parmi nos juges.

Nous vous remercions de votre présence et vous prions de croire à notre respectueuse considération.

Nous remercions particulièrement :

Monsieur le Docteur P. TUBERY

Pour nous avoir communiqué ses observations et les résultats des épreuves immunologiques sur la Sénégénine.

Qu'à travers lui soit également remerciée la Coopérative de Recherche Thérapeutique de Toulouse.

Monsieur le Docteur BANESSY

Pour nous avoir si aimablement accueilli au Centre Pierre Heuzel de Rieux-Volvestre.

PLAN D'ETUDE

INTRODUCTION

MISE AU POINT PHYSIOPATHOLOGIQUE

LA THEORIE IMMUNITAIRE

A — **Préambule :** anatomie pathologique et pathologie expérimentale.

B — **L'immunité cellulaire :**

I. — Définition, déroulement des phénomènes et méthodes d'exploration de l'immunité cellulaire en général.

II. — L'exploiration de 'limmunité cellulaire dans la sclérose en plaques.

1°) Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.)

a) définition

b) réalisation :

- isolement et mise en culture des lymphocytes
- méthodes de mesure : optique et isotipique.

c) Signification et applications à la S.E.P. :

- résultats obtenus par la méthode optique
- résultats obtenus par la méthode isotopique

- tentatives d'explication des divergences
- facteur sérique inhibiteur.

2°) Le test d'inhibition de migration des macrophage :

a) Définition :

b) Principe :

c) Résultats :

3°) Le test de cytotoxicité des lymphocytes sensibilisés.

C — **L'immunité humorale :**

I. — Définition, mécanismes de l'immunité humorale, les immunoglobulines sériques.

II. — L'immunité humorale dans la S.E.P. :

1°) Introduction

2°) Mise en évidence d'anticorps anti-myéliniques

3°) Les effets myélino-toxiques du sérum des polyscléruex

4°) Les résultats des études en immunofluorescence.

D — **Conclusion sur la théorie immunitaire :**

LA THEORIE INFECTIEUSE

A — **Introduction**

B — **L'épidémiologie de la sclérose en plaques :**

I. — La répartition géographique :

- résultats obtenus et applications à la S.E.P.

1°) Règle générale de la latitude : énoncé. mise en évidence et exceptions

2°) Tableau des résultats des enquêtes épidémiologiques

II. — Les courants migratoires :

1°) Les migrations selon un vecteur ascandant
- influence sur la prévalence
- règle de l'âge de migration

2°) Migrations selon les autres vecteurs

3°) Difficultés des études sur les migrants

4°) Etude d'un facteur : l'alimentation

5°) Conclusion sur l'épidémiologie et quelques points particuliers

C — **Les recherches sérologiques et immunologiques**

I. — S.E.P. et virus morbilleux

1°) Mise en évidence d'anticorps anti-rougeole dans le sang et le L.C.R. des polyscléreux

2°) Caractérisation de ces anticorps

3°) Relation entre ces immunoglobulines et les produits de dégradation du S.N.C.

II. — S.E.P. et autres virus...

D — **Tentatives d'isolement**

1°) La LE.P.M. et la PE.SS

2°) Les applications à la S.E.P. de la technique de co-culture

E — **Transmission passive et concept de « Slow Viroses »**

ÉTUDE SYNTHETIQUE

A — **Un virus à l'origine des lésions**

I. — Quel vrius ?

1°) Le virus de la rougeole

2°) Le parainfluenza type 1 ou l'herpés simplex

3°) Un virus ou un groupe de virus mutants

II. — Par quels mécanismes ?

B — **Réactions immunitaires secondaire**

I. — Nature de l'antigène

II. — Le lieu de formation des anticorps et rôles respectifs des T. lymphocytes et des B. lymphocytes

TRAITEMENT

A — **Les difficultés :**

I. — Diagnostiques :

II. — Pronostiques :

III. — Et méthodologiques :

B — **Les moyens thérapeutiques actuels**

I. — Traitements symptomatiques :

II. — Traitements à visée physiopathologique :

1°) Lors d'une poussée

2°) Traitement de fond.

C — **Présentation d'une nouvelle drogue : La Sénégine**

I. — Définition, étude biochimique :

II. — Pharmacodynamie

III. — Mécanime d'action

IV. — Présentation, posologie, indications

V. — Quelques essais dans la S.E.P.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Il y a plus de dix ans, CASTAIGNE écrivait au sujet de la sclérose en plaques :

« Nos ignorances étiologiques et pathogéniques se soldent par une carence thérapeutique totale et l'on ne peut dresser qu'un bilan de faillite ».

L'attitude doit être actuellement plus optimiste. Certes on n'a pas encore résolu les problèmes pathogènes, mais il existe suffisamment d'arguments pour orienter les recherches, et peut-être un jour, à l'occasion d'une observation privilégiée, faire un pas décisif vers la découverte des mécanismes intimes responsables des lésions de démyélinisation.

Depuis que l'affection a été décrite, de trop nombreuses théories ont été formulées, chacune engendra autant d'espoirs que de déceptions. De nos jours, les recherches se font dans deux directions, qui ne sont pas nécessairement opposées : la théorie immunitaire et la théorie infectieuse.

— La théorie immunitaire ne s'est pas imposée d'emblée, elle s'est construite en plusieurs étapes : constatations anatomopathologiques, puis pathologie comparée expérimentale et enfin précision des phénomènes immunologiques de l'encéphalomyélite expérimentale. Il existe bien des réactions immunitaires dans la sclérose multiple, mais il est encore impossible non seulement de définir la nature exacte de l'antigène à l'origine de ces mécanismes, mais aussi de faire la part respective de l'immunité cellulaire et des phénomènes humoraux.

— La théorie infectieuse est basée sur des constatations épidémiologiques, sérologiques et immunologiques.

Ces deux théories ne seraient en fait que le début et la continuation de la maladie : beaucoup s'accordent pour dire que l'aggression infectieuse initiale serait suivie d'une série de réactions immunitaires.

Sur le plan thérapeutique, les moyens que nous avons à notre disposition, ne nous permettent d'adopter qu'une attitude défensive, et ne peuvent être prescris que de façon iérative. Une nouvelle drogue à activité immunosuppressive lente, dénuée de toxicité secondaire, ne pourrait-elle pas avoir une influence favorable sur le cours évolutif de l'affection ?

THEORIE IMMUNITAIRE

PREAMBULE

La conception autoimmune de la sclérose en plaques s'est construite sur deux groupes d'éléments :

— les données de l'anatomie pathologique

— les arguments de la pathologie comparée.

L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si elle n'apporte pas la solution de l'énigme pathogénique, l'anatomie pathologique possède le mérite d'opposer aux multiples hypothèses la réalité de faits morphologiques et de suggérer certains mécanismes physiopathologiques. Elle reste à la base des différentes acquisitions faites sur les mécanismes immunitaires de la sclérose multiple. LEJONNE et LHERMITTE J. signalaient au début du siècle le caractère inflammatoire de certaines scléroses en plaques. Puis VON BOGAERT découvrit la présence d'infiltrats lymphoplasmocytaires à distance de tout foyer de nécrose et les aspects de transition que pouvaient présenter certaines plaques récentes avec l'encéphalomyélite aiguë disséminée.

La S.E.P. fait partie du groupe des maladies démyélinisantes, dont elle est le chef de file. Elle réalise une leucoenphalite et non une polioencéphalite, le cortex et les formations grises ne sont intéressées qu'à l'occasion d'un débordement des lésions. Les critères qui permettent de cadrer l'affection sont la démyélinisation avec classiquement

conservation de l'intégrité axonale, les phénomènes inflammatoires, la gliose réactionnelle.

1°) **La démyélinisation :**

Chez l'homme la myéline n'est pas arrivée à complète maturation à la naissance. Cette gaine, qui protège l'axone et qui augmente la transmission de l'influx nerveux, résulte de l'accolement de membranes cellulaires d'origine oligogliales régulièrement enroulées autour de l'axone. C'est l'étude de la myéline « in vitro » dans des cultures organotypiques de tissus nerveux (fragments de cervelle prélevés sur des rongeurs nouveaux nés), qui a permis de démontrer le rôle des oligodendrocytes dans ce processus de formation (LUMSDEN) (BUNGE). La myéline est donc constituée par une partie de la membrane des soligodendrocytes, et une seule cellule couvre 30 à 50 segments internodaux, ce qui permet d'expliquer l'étendue de certaines plaques de démyélinisation (PETERS, PROVKAUER).

La démyélinisation est un phénomène rencontré au cours de nombreuses neuropathies, secondaire à certains processus dégnératifs, un des éléments des lésions globales de la substance blanche (tumeurs, infarctus, hémorragies), signe principal des neurophaties dites démyélinisantes, où la dissociation myélinoaxonale est un phénomène très souvent rencontré.

a) La plage de démyélinisation dans la sclérose multiple réalise une lésion régulière, bien délimitée, semblant avoir un développement centrifuge du centre vers la périphérie. Ce phénomène d'extension de la plaque a pu être mis en évidence « in vitro » grâce à l'immunofluorescence dans des cultures de myélines soumises à l'action toxique de sérums provenant de polyscléreux (LUMSDEN).

L'intégrité des cylindraxes n'est pas toujours respectée, notamment dans les formes aiguës (GERAUD). Il n'est pas rare non plus dans le splaques sous-corticales de noter un débordement des lésions sur le cortex (GERAUD) (ESCOUROLLE et POIRIER).

On observe très fréquemment une veinule au centre des plaques, mais exceptionnellement ce vaisseau est thrombosé, ce qui écarte l'ancienne théorie de PUTNAM, selon laquelle la nécrose était secondaire à des phénomènes ischiémiques et anoxiques. T. FOG imaginait de son côté que cette disposition résultait d'un processus de périphlébite assez semblable dans sa nature à celui rencontré au niveau de la rétine. Actuellement cette topographie suggère la diffusion à travers le parenchyme cérébral d'une substance myélinotoxique provenant de la circulation générale et qui s'étalerait autour de la veine centrale de la même façon qu'une « tache d'encre sur un buvard » (LUMSDEN). Pour certains, à cette extension locale pourrait s'ajouter une extension régionale pour l'intermédiaire du liquide céphalorachidien, ce que TOURTELOTTE définit comme « de véritables métastases immunologiques ». En fait, les veinules axiales ne sont pas présentes dans toutes les plaques... Cenpendant pour LUMSDEN, cette disposition périveineuse est souvent masquée, dans les plages étendues, par la coalescence de multiples manchons périveineux, mais elle est constante et indispensable. Enfin, on a pu observer dans certains cas une disposition concentrique de la plaque autour de la veinule centrale, avec alternance de foyers de démyélinisation et de zones pratiquement saines (BALO) évoquant un type particulier de diffusion de la substance myélinotoxique.

b) La réversibilité des lésions est possible « in vitro » (BORSTEIN). Cette remyélinisation, qui peut se produire en culture à la suite du retrait du sérum toxique de polyscléreux et son remplacement par une solution nutritive normale, serait due au développement secondaire d'oligodendrocytes non encore arrivés à maturation, qui sommeilleraient dans la culture (LUMSDEN et FRANCE). N.R. CHATAK et ses Collaborateurs lors de l'examen anatomopathologique du système nerveux central d'un malade décédé de sclérose en plaques évoluant depuis très longtemps, ont remarqué, de larges plages de rémyélinisation à l'intérieur de lésions médullaires. Le fait important est que la myéline se reconstituait à partir des nerfs périphériques comme le témoi-

gnaient les observations en microscopie optique et électronique. Les cellules formant la myéline à l'intérieur de la moelle épinière étaient morphologiquement identiques aux cellules de SCHWANN et semblaient issues des nerfs périphériques...

c) Biochimiquement la démyélinisation passe par deux stades :

— dans un premier cas, on assiste à la libération des constituants biochimiques normaux de la myéline (glyco et phospholipides, cholestérol, protéines)

— puis apparaissent les lipides simples ou graisses neutres (triglycérides et cholestérides), ces produits terminaux sont facilement identifiés par les colorations à l'oil red O et au noir sodan (lipides soudanophiles).

Les produits cataboliques sont ensuite phagocytés par de nombreux corps granuleux se groupant autour des vaisseaux, où ils déversent leur contenu dans la circulation (ESCOUROLLE et POIRRIER). Ces corps granuleux sont très nombreux dans les plaques récentes (GERAUD).

2°) **L'inflammation :**

Elle se caractérise par une prolifération conjonctivo-vasculaire et par la présence d'infiltrats lymphoplasmocytaires. Les vaisseaux centrant la plaque possédant, dans les lésions récentes, un endothélium turgescent; cet aspect a fait dire à propos de la sclérose en plaques qu'il s'agissait d'un type assez particulier d'encéphalite périveineuse...

3°) **Les modifications gliales :**

Les modification gliales pourraient avoir un effet inhibiteur sur la remyélinisation, selon LUMSDEN. Elles sont faites de la disparition des oligodendrocytes, de l'apparition de nombreux astrocytes à la périphérie marquant la limite de la plaque à développement centrifuge, mais de la constitution secondaire d'un feutrage fibrillaire réalisant la véritable « **plaque de sclérose** ». Cette gliose réactionnelle est un phénomène banal rencontré dans les processus

génératifs du système nerveux central, mais cet aspect est secondaire dans la sclérose multiple, la différence entre cette dernière et les gliomatoses diffuses est grande...

N.B. : L'importance de ces réactions gliales a été récemment soulignée par FIELD et CASPARY à propos d'une sensibilisation marquée des lymphocytes de polyscléreux à l'antigène carcinoembryogénique...

Au total, ces trois types de lésions peuvent se rencontrer à des degrés divers suivant l'ancienneté des plaques : on peut retrouver à l'examen post-motem des plages de démyélinisation d'âge différent.

a) **macroscopiquement,** les plaques apparaissent dès l'examen de la substance blanche et deviennent mieux visibles après quelques minutes d'exposition à l'air. Elles réalisent de petites plages régulières, arrondies, bien délimitées, **rosées** pour les plus récentes, **grisâtres** ou **translucides** pour les plus anciennes.

b) **icroscopiquement,**

— les plaques jeunes présentent de nombreuses images d'inflammation et une nécrose souvent très marquée On peut retrouver de nombreux astrocytes, mais la sclérose est quasiment absente. Les lésions axonales sont fréquemment rencontrées surtout dans les cas aigus. On note enfin de nombreux corps granuleux qui se groupent autour des vaisseaux (GERAUD). Les limites de ces lésions récentes sont nettes (ESCOUROLLE et POIRRIER).

— Les plaques anciennes possèdent des limites plus floues. La réaction glio-fibrillaire est importante, les phénomènes inflammatoires ont disparu et les lésions des cylindraxes ne sont pas rares. Les corps granuleux sont absents.

Sans préjuger de l'étiologie, à la lumière des signes anatomopathologiques, nous pouvons schématiser l'évolution d'une plaque de la manière suivante :

a) dans un premier temps se produit une destruction myélinique avec apparition de phénomènes inflammatoires et de nombreux astrocytes précurseurs de la sclérose se-

condaire. Cette démyélinisation s'étend en tache d'huile du centre de la plaque vers la périphérie, elle semble due à l'existence d'une substance myélinotoxique. Le cylindraxe est généralement préservé, sauf si la destruction est extrêmement brutale et étendue. Les macrophages phagocytent les déchets et les déversent dans la circulation. La remyélinisation serait possible...

b) dans un second temps, les phénomènes inflammatoires ont disparu, on ne retrouve presque plus de corps granuleux, mais une sclérose fibrillaire intense surtout à la périphérie des plaques, dont les limites sont beaucoup moins nettes qu'au début : il s'est ainsi constitué une véritable plaque de sclérose. A ce stade la reversibilité des lésions semble impossible.

Les faits morphologiques à retenir sont donc,

— l'existence de phénomènes inflammatiores sous forme d'infiltrats lympho-plasmocytaire au niveau du tissu nerveux, qui constituent un des critères de Mac KAY et BURNET permettant de classer une affection dans le groupe des maladies auto-immunes.

— la limitation des lésions au seul système nerveux central, et surtout l'atteinte de la myéline et de l'oligodendroglie périphérique, les effets sur le parenchyme neural, lorsqu'ils existent, sont dus à un débordement des lésions.

— la fréquence des localisations périveineuses et le développement centrifuge de la plaque, qui, nous l'avons vu, évoque l'intervention d'un facteur myélinotoxique.

LA PATHOLOGIE COMPAREE

(Les encéphalomyélites expérimentales)

Les encéphalomyélites expérimentales possèdent de nos jours un intérêt historique, car elles ont réalisé une étape fondamentale dans les recherches sur la sclérose multiple et que l'on constate qu'elles ne constituent en rien la reproduction de la maladie humaine. Cette pathologie comparée a permis de découvrir l'intervention de mécanis-

mes immunitaires humoraux et cellulaires dans la neuropathie qui nous occupe. Nous nous bornerons ici à l'évocation du principe, des résultats obtenus et de l'intérêt de ces derniers dans l'étude de la S.E.P.

L'injection de broyats de cerveau à un animal mature détermine des lésions au niveau du système nerveux central :

— si l'extrait cérébral est utilisé seul, l'apparition des lésions n'est pas obtenu de façon constante, et il est nécessaire dans ce cas de répéter de multiples injections avant de voir apparaître des signes neurologiques. C'est ainsi que RIVERS et SCHWENTKER obtinrent les premiers résultats expérimentaux,

— pour que l'expérience réussisse dans presque 100 % des cas, il est indispensable d'incorporer au tissu nerveux une émulsion de lanoline et de paraffine additionnée de bacilles de Koch tués (adjuvant de Freud). Ce protocole expérimental fut utilisé pour la première fois par KABAT et MORGAN, qui réalisèrent régulièrement chez le singe un syndrome neurologique : « l'encéphalomyélite allergique expérimentale ». L'adjuvant de Freud intervient pour faciliter les réactions immunologiques, il entraîne la formation d'un granulome inflammatoire. Il doit être injecté en même temps que la substance cérébrale. Son remplacement par des mycobactéries non pathogènes (FREUD) ne permet pas d'obtenir le syndrome (VIALLER-RAYNARD). De même, d'autres substances, telles que le sérum de porc, les toxines (botulique, staphylococcique) n'ont pas la même puissance adjuvante..

Après les expériences de KABAT et MORGAN, de nombreuses EAE furent réalisées sur diverses espèces animales. Nous signalerons les travaux d'HALPERN, BERTRAND et LHERMITTE F. en 1950, qui ont montré que chez le singe l'aspect anatomopathologique de la maladie rappellait celui d'une leucoencéphalite hémorragique et que chez le chien les lésions au niveau de la moelle présentaient des aspects très comparables à celles rencontrées dans la sclérose multiple. Ils purent même obtenir une évolution identique en réitérant les injections...

Le syndrome expérimental, est en effet très différent suivant l'espèce animale utilisée, cependant d'une manière générale on peut dire que les lésions sont faites de phénomènes inflammatoires et de démyélinisation (PATERSON) (WENK). La conservation des cylindraxe n'est pas toujours observée et les méninges sont souvent atteintes. Cliniquement, en 8 à 20 jours, selon les protocoles, apparaissent des troubles neurologiques graves : paralysies, troubles sphinctériens, voire convulsions et coma... Toutes ces réactions sont spécifiques du tissu, car les lésions sont limitées au système nerveux central, mais elles ne sont pas spécifiques de l'espèce, car on peut obtenir chez le cobaye des lésions identiques avec du tissu cérébral de cobaye, de rat, de lapin, de singe et de chien.

L'E.A.E. répond au schéma général des auto-immunisations expérimentales, où l'on retrouve :

— sur le plan histologique, l'apparition de lésions tissulaires dans l'organe correspondant à l'extrait injecté,

— la corrélation entre le pouvoir antigénétique et le pouvoir pathogène de l'extrait injecté,

—— et surtout des faits immunologqiues qui démontrent l'intervention de mécanismes cellulaires et humoraux.

a) L'immunité cellulaire est certainement la plus importante dans l'EAE. En effet, pendant de nombreuses années la nature allergique de l'affection expérimentale demeurait incertaine et était très discutée. Ce n'est qu'en 1960, que PATERSON réussit à démontrer le rôle de l'immunité à médiation cellulaire, en réalisant le transfert de la maladie par injection de lymphocytes provenant d'animaux malades à des animaux sains. Ce fait fut confirmé plus tard par les travaux de KOPROWSKI montrant « in vitro » l'effet gliotoxique des lymphocytes d'animaux atteints de la maladie. ALVORD en 1970 attribuait clairement la pathogénie de l'EAE au rôle dominant sinon unique de l'immunité cellulaire. De plus, les lymphocytes autour des veines sont en nombre important (LUMSDEN) et l'on note l'apparition précoce de ces éléments lymphoïdes à topographie péri-

vasculaire dans les lésions de démyélinisation (WAKSMAN et ADAMS). D'autres données sont en faveur du rôle prépondérant des lymphocytes thymodépendants, ce sont les réactions cutanées de type hypersensibilité retardée aux antigènes du système nerveux cutané chez les animaux atteints (WASKMAN) et l'inhibition de la migration des macrophages en présence de lymphocytes sensibilisés à un antigène du système nerveux central.

b) L'immunité humorale semble avoir un rôle bien moins important. Certes la maladie s'accompagne d'une fabrication d'anticorps anti-système nerveux et ces immunoglobulines peuvent avoir « in vitro » des effets cytotoxiques (BORSTEIN et APPEL 1965, RAINE et BORSTEIN 1970), mais il ne semble pas avoir de corrélation entre le taux de ces anticorps fixant le complément et la gravité de la maladie (THOMAS L. et PATERSON P.Y.). En fait, la transmission passive de l'affection ne peut se faire par l'injection de sérum prélevé sur un animal atteint. De plus, il a été démontré que ces anticorps sériques pouvaient avoir un effet protecteur à l'égard de l'EAE (PATERSON et ALVORD).

La pathologie comparée montre que si l'EAE est sous la dépendance presque unique de mécanismes immunitaires à médiation cellulaire, on peut rejeter l'effet toxique des immunoglobulines sériques dans la sclérose multiple. Dans les deux cas cenpendant les lésions paraissent superposables (inflammation, plaques de démyélinisation) et les complexes « oligodendroglie-gaine de myéline » sont ceux qui sont électivement atteints.

Parmi les points qui séparent la maladie humaine et les affections expérimentales, « l'évolution, l'étendue et la sévérité » sont les principaux (LUMSDEN). Mais il faut aussi ajouter que l'on ne connaît pas grand chose sur l'antigénicité dans la sclérose multiple, alors que l'antigène responsable des encéphalomyélites est bien identifié : c'est un peptide basique (P.M. = 3000), spécifique d'organe et non d'espèce, dénommé encéphalotigène. Il semble situé dans la couche intérieure de la myéline, où il pourrait jouer un rôle dans le transport actif du sodium et du potassium pen-

dant la transmission d el'influx nerveux. Cet antigène peut déterminer des réponses cellulaires et humorales.

N.B. : Nous signalerons enfin les accidents de vaccination anti-rabique, qui pourraient être rapprochés de l'EAE chez l'homme. Pour certains il existe des liens étroits sur le plan clinique entre ces accidents et la SEP (REMLINGER), les signes histologiques présentent aussi une certaine parenté, surtout la démyélinisation (UCHIMARA et SHIRAKI). Cependant rien ne permet d'affirmer que ces accidents sont des SEP aiguës expérimentales.

BIBLIOGRAPHIES :

4 - 10 - 11 - 20 - 26 - 45 - 51 - 53 - 58 - 62 - 70 - 90 - 103 - 126 - 137 155 - 156 - 157 - 159 - 160 - 162.

L'IMMUNITE CELLULAIRE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

La mise en évidence de mécanismes immunitaires à médiation cellulaire dans la sclérose multiple découle des travaux de PATERSON sur la maladie expérimentale. On connaît bien actuellement le rôle des différentes populations lymphocytaires dans le déroulement des réactions immunitaires; certains de ces lymphocytes agissent directement sur les antigènes et les détruisent. Cette action cellulaire se déroule en plusieurs étapes que l'on peut explorer « in vitro », comme nous allons le voir après avoir défini l'immunité cellulaire.

L'IMMUNITE CELLULAIRE

(Définition, déroulement des phénomènes, méthodes d'exploration)

L'immunité cellulaire s'exerce par action directe des lymphocytes sur un certain nombre d'antigènes. Il n'existe pas, dans cette forme de réponse de l'organisme, d'anticorps dans le sang circulant. Elle agit dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée; c'est elle qui provoque le rejet des greffes tissulaires par action locale des lymphocytes et qui assure une protection contre le développement des tumeurs.

Les agents responsables de ce type d'immunité sont des **lymphocytes thymodépendants** (T.L.), véritables cellules

« mémoires », qui ne secrètent pas d'anticorps et qui ont reçu l'information immunologique de l'organe lymphoïde primaire qu'est le **thymus.** Ces T.L., du moins chez le rat, possèdent à leur surface des récepteurs immunoglobuliniques incomplets, comparables à des chaînes légères immunoglobulines, mais sans activité anticorps. Il semblerait que ces molécules enfouies dans la membrane cytoplasmique se révèleraient lors de certains contacts antigéniques pour jouer le rôle de reconnaissance de l'antigène (RENOUX et WEILL).

Déroulement des phénomènes :

Les cellules subissent une instruction au niveau du thymus et deviennent des T.L. Certains de ces éléments se lysent sur place constituant ainsi un important matériel de réserve en A.D.N., les autres plus nombreux se multiplient dans la glande, puis migrent dans la circulation pour coloniser les organes lymphoïdes secondaires (Rate et ganglions).

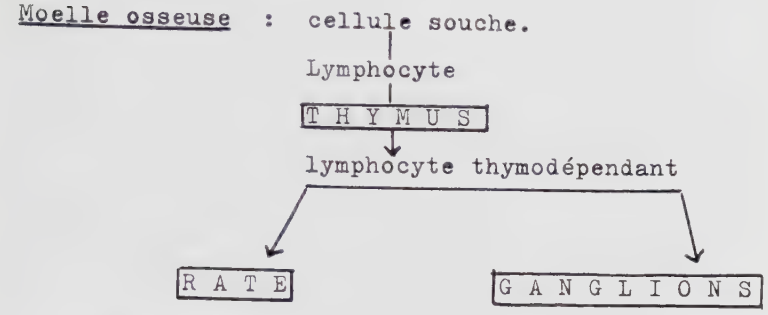
Lors d'un premier contact antigénique avec un antigène donné, les T.L. se sensibilisent à cet antigène dont ils gardent le « souvenir immunologique ». Dans un second temps, lors d'une nouvelle aggression par le même antigène, les T.L. se transforment en cellules « immuno-actives » et se multiplient. Elles vont ensuite lyser l'antigène et aussi secréter un certain nombre de substances, dont le Migrating Inhibiting Factor (M.I.F.) qui inhibe la migration des macrophages, le T.F. ou facteur de transfert, et le L.T.A. qui assure la transformation lymphocytaire.

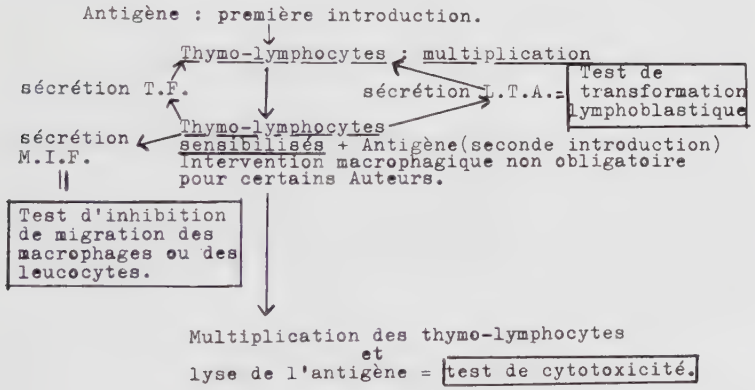
Comment explorer l'immunité cellulaire ?

1. — **Par le test de transformation lymphoblastique**, car les T.L. ont la propriété de se transformer en éléments d'aspect lymphoblastique en présence de certaines substances ou de l'antigène auquel ils sont sensibilisés.

2. — **Par le test d'inhibition de migration des macrophages** ou des leucocytes, basé sur la sécrétion du M.I.F. qui a la propriété d'immobiliser les macrophages « in vitro ».

3. — **Par le test de cytotoxicité des lymphocytes :** les T.L. sensibilisés à une bactérie ou à une cellule sont capables de provoquer des lésions « in vitro » par contact direct.





L'EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE DANS LA S.E.P.

I. — **Le test de transformation lymphoblastique :**

1°) Définition :

En 1960, NOWELL qui étudiait les propriétés érythro et leuco-agglutinantes d'une substance d'origine végétale, la PHYTO-HEMAGGLUTININE (P.H.A.) constata que cette dernière était capable de transformer 60 à 80 % des lymphocytes en culture en éléments d'aspect lymphoblastiques, cette même constatation fut faite sur des lymphocyes pro-

venant de sujets dont les réactions immunitaires étaient intactes. Il s'agit d'une transformation lymphoblasique « non spécifique », induite par des substances nommées « stimulants universels ».

En 1963, LYCETTE et PERMAIN, puis BACK, HIRSCHLORN et KOLODNY montrèrent que le même phénomène se produisait lorsqu'on mettait en présence des lymphocytes provenant de sujets ayant une hypersensibilité retardée à la tuberculine et cette dernière substance. Aucune transformation ne fut décelée chez les sujets dont les tests cutanés tuberculiniques étaient négatifs. Il s'agissait d'une transformation lymphoblastique spécifique, induite par un antigène déjà connu des lymphocytes.

Il existe donc,

— certains agents, « les stimulants universels », qui peuvent activer de façon non spécifique les lymphocytes de l'organisme et qui permettent ainsi d'explorer le système immunitaire d'un sujet.

— d'autres substances, « les stimulants spécifiques » ne peuvent agir que sur les cellules lymphoïdes déjà sensibilisées à eux.

2°) Réalisation :

a) Isolement et mise en culture des lymphocytes :

Plusieurs méthodes sont utiliser pour isoler les lymphocytes, généralement une bonne méthode devrait permet tre d'obtenir une suspension très pure de lymphocytes (nous verrons que pour BARTHFELD la pureté de la suspension quet nuire à la fidélité du test des cellules viables et un bon rendement lymphocytaire.

Dans un sceond temps, les lymphocytes sont mis en culture, leur prolifération dépend des conditions chimiques (milieu nutritif approprié), physiques (PH entre 6,8 et 7,3 et T° = 37°), de stérilité...

b) Méthodes de mesure :

1. — **La méthode optique** : Elle possède l'avantage d'être de réalisation simple, mais elle est très imprécise, puisque subjective; les résultats sont lus en microscopie optique.

Les lymphocytes au terme de 4 jours de culture sont remis en suspension, des frottis sont réalisés et colorés au MAY-GRUMWALD-GIEMSA. Le pourcentage de lymphocytes transformés et de cellules intermédiaires entre le lymphocyte et le lymphoblaste est établi. La plupart des Auteurs s'accordent pour dire qu'une différence de 4 % de cellules blastiques avec le témoin suffit pour considérer le test comme positif. Rappellons que dans les conditions normales la P.H.A. transforme 60 à 80 % des cellules présentes dans la culture.

2. — **La méthode isotopique** : Elle a un double intérêt, théorique et pratique.

a) Théorique, car elle est basée sur les données cytochimiques de transformation du lymphocyte en présence d'un stimulant quelconque. Deux étapes sont importantes dans cette transformation,

— la synthèse de l'A.D.N., qui est mesurée par l'incorporation de l'uridine tritié (H3 URIDINE)

— la synthèse de l'A.D.N. vers la 24e heure, qui nécessite la présence de THYMIDINE. Cet acide aminé est incorporé à l'A.D.N. chromosomique pendant la période de synthèse de l'A.D.N. La tymidine est donc indispensable aux cellules qui synthétisent l'A.D.N. Or, ces cellules sont précisément celles qui se divisent et se transforment sous l'influence de l'antigène.

b) Pratique, car elle est plus fidèle et plus précise que la précédente, basée sur le marquage de l'uridine ou de la thymidine et sur la mesure de l'incorporation à l'aide d'un cmopteur à scintillation. Elle nécessite cenpendant l'intervention d'un personnel qualifié...

3°) Signification et application à la sclérose en plaques :

Le test de transformation lymphoblastique permet d'explorer les réponses immunitaires à médiation cellulaire d'un sujet. Il peut servir à certains diagnostics allergologiques, tout particulièrement lors des phénomènes allergiques, médicamenteux où les techniques classiques sont parfois dangereuses.

Il met en évidence la sensibilisation des lymphocytes à l'antigène que l'on étudie, c'est pour cette raison que les chercheurs ont essayé d'étudier le comportement des populations lymphocytaires issues de malades souffrant de S.E.P. vis à vis de substances d'origine cérébrale (extraits de cerveau, facteur encéphalotigène, liquide céphalorachidien...). Comme nous allons le voir les résultats sont assez discordants.

a) **Les résultats obtenus par la méthode optique** :

En 1966, FOWLER et MORRIS rapportèrent une expérimentation faite sur 6 sujets atteints de sclérose en plaques (2 en période de rémission e 4 en phase active) et sur 9 sujets témoins dont 4 étaient en bonne santé et 5 souffraient d'affections diverses. Ils constatèrent que le pourcentage de transformation lymphoblastique des lymphocytes provenant des polyscléreux, induite par le L.C.R., était plus élevé que clui des lymphocytes des témoins, et que cette réponse était indubitablement indépendante du stade évolutif de la sclérose multiple. Ces résultats suggéraient donc une sensibilisation préalable des lymphocytes au tissu nerveux au cours de la S.E.P. et la présence dans le liquide céphalorachidien de l'antigène responsable de la transformation. Cette dernière constatation n'est pas impossible, puisque l'on sait que le C.R. contient un antigène propre au tissu nerveux et des études en microscopie électronique y ont montré des fragments de myéline (HERDON R.M.). Mais il reste à démontrer la nature exacte de l'antigène responsable des lésions de la sclérose en plaques. Enfin, si le stade évolutif de la maladie n'influençait pas le phénomène de transformation, un rôle prépondérant reven-

nait aux lymphocytes thymo-dépendants, qui, sensibilisés par un premier contact avec l'antigène, réagissaient lors d'une rencontre ultérieure avec ce même antigène en se transformant en cellules immunologiquement actives : les immunoblastes. Les Auteurs semblaient démontrer de cette manière l'intervention de phénomènes immunitaires à médiation cellulaire dans la neuropathie qui nous occupe. Leurs résultats furent confirmés plus tard par DAU et PATERSON en 1970 et par KALLEN et NELSSON O. en 1971. Cependant d'autres investigations, comme celles de BRODY et de JENSEN ne trouvèrent aucune différence entre les lymphocytes des polyscléreux et ceux des témoins.

b) **Les résultats obtenus par la méthode isotopique :**

En 1969, DAU et PATERSON obtinrent une incorporation significative de la thymidine tritiée par les lymphocytes de scléreux en plaques à condition que la concentration lymphocytaire soit suffisante, **mais la réponse est moindre que dans l'EAE.** Les Auteurs avaient utilisé comme antigène un extrait cérébral et lorsqu'ils remplacèrent ce dernier par un virus morbilleux ou par un virus syncitial respiratoire, ils n'obtinrent aucune différence de transformation lymphoblastique entre le groupe de polyscléreux et le groupe de témoins. Ces Auteurs conclurent que la réponse positive à l'antigène cérébral était bien spécifique.

En 1970, BARTHFIELD et T. ATOYNATAN utilisèrent trois types d'antigènes : des extraits de cerveau humain, du L.C.R., et la protéine basique encéphalotigène de la myéline (F.E.). De l'extrait de rein servit d'élément de comparaison. Leur étude porta sur 41 sujets :

— 23 sclérosés en plaques (12 en poussée, 11 en rémission)

— un groupe de 18 sujets témoins porteurs de maladies neurologiques diverses, dont 3 souffraient de sclérose latérale amyotrophique (S.L.A.)

Leurs conclusions furent les suivantes :

— il n'existe pas de différences significatives des pourcentages de lymphocytes transformés provenant des

sclérosés en plaques des sujets atteints de S.L.A. et d'autres maladies neurologiques, si l'on observe la transformation lymphoblastique en l'absence d'antigène ou en présence des extraits de rein.

— par contre, en présence de L.C.R., de F.E. et d'extraits de cerveau humain les résultats sont hautement significatifs comme l'indique le tableau suivant.

	Extraits de cerveau	F.E. et L.C.R.
SEP	19,3 % + 1,7	16,9 % + 1,3
SLA	4,3 % + 1,2	moins de 4 %
Divers	5,8 % + 1,5	6,2 % + 1,7

Cenpendant BEHAN et Coll. en 1968 et KRIBLER et Coll. en 1971 obtinrent des résultats totalement négatifs.

	Méthode optique	Méthode isotopique
Résultats positifs	FOWLER et MORRIS (1966)	BARTHFELD et ATOYNATAN (1970)
	DAU et PATERSON (1970)	DAU et PATERSON (1970)
Résultats négatifs	BRODY (1968)	BEHAN (1968)
	JENSEN (1968)	KRIBLER (1971)

c) **Comment expliquer ces divergences ?**

Il faut tout d'abord remarquer que de nombreuses variétés d'antigènes ont été utilisées. En effet, l'antigénicité dans la sclérose en plaques deumeurant en partie mystérieuse, on ne peut utiliser pour ce test que des substances approximatives d'origine nerveuse. Selon LUMSDEN, l'antigène-test le plus valable serait le facteur encéphalotigène, car il permettrait d'établir des comparaisons avec l'EAE.

Puis, il serait naïf de penser qu'un tel test est régi par la loi du « tout ou rien ». En effet, la transformation lymphoblastique pour un antigène donné ne peut être totale et ceci a pu être démontré par WARNATZ, SCHEIFARTH et KONTZ dans l'EAE. Ces Auteurs ont montré que la réponse blastogénique à l'antigène du cerveau impliquait une augmentation de 10 % des lymphocytes marqués à la thymidine tritiée provenant du sang périphérique d'animaux présentant la maladie expérimentale, chez les sujets témoins 4 % des lymphocytes incorporaient la thymidine, ceci suggérait que la réponse blastogénique était restreinte à 6 % des cellules (10 % — 4 %). Un peu plus tard SHIORI-NAKHN et ses Collaborateurs rapportèrent des résultats à peu près identiques mais constatèrent en plus qu'il existait dans leur culture au moins deux populations de lymphocytes celle qui répondait spécifiquement à l'antigène et celle qui répondait à la tuberculine de l'adjuvant de Freud. Il n'est donc pas improbable qu'il existe des phénomènes identiques au cours de l'exploration de l'immunité cellulaire des sclérosés en plaques, c'est-à-dire plusieurs antigènes capables de transformer les lymphocytes en lymphoblastes. Il s'en suit donc deux difficultés majeures dans l'interprétation de ce test : celle de la récupération parmi l'ensemble des lymphocytes de l'organisme des polyscléreux des cellules effectivement sensibilisées à l'antigène (?) et l'on sait que leur nombre est très réduit, et celle de l'identification des antigènes contre lesquels les lymphocytes sont en train de répondre dans la culture.

De son côté, BARTHFELD attribue ces divergences au fait que de nombreux tests sont pratiqués sur des cultures de lymphocytes pures, isolant ces derniers des autres éléments du sang. Or, HARRIS et HERSH ont montré que les lymphocytes avaient une réponse blastogénique à l'antigène bien moins importante dans les cultures purifiées que dans les cultures complètes, et que l'adjonction de macrophages aux cultures uniquement composées de lymphocytes augmentait la transformation lymphoblastique. Ce dernier point souligne l'interaction macrophages-lymphocytes et semble confirmer l'hypothèse selon laquelle l'A.R.N.

d'origine macrophagique serait capable de provoquer la transformation des lymphocytes sensibilisés en présence de l'antigène « in vitro » (BONA).

D'autres explications ont été données au test par KALLEN et NILSSON. Ces Auteurs remarquèrent en utilisant le L.C.R. comme antigène, une transformation lymphoblastique par la méthode optique, mais l'absence d'incorporation de la thymidine et de l'uridine tritiées,

Bien plus la détermination de la teneur en ADN de la culture de lymphocytes après une période de 7 jours, montrait une augmentation de la lyse cellulaire par rapport à la culture témoin. A ces faits les Auteurs proposent deux hypothèses, soit la transformation des lymphocytes en lymphoblastes mais pour une raison inconnue les cellules ne cynthétisent ni ARN ni ADN, soit l'absence de transformation et les cellules observées sont en réalité des macrophages (CARON), qui normalement n'incorporent pas la thymidine ni l'uridine (OPENHEIM). Cette réaction macrophagique serait due à une altération des lymphocytes par le L.R.C., ce qui expliquerait la lyse cellulaire constatée en fin de culture.

Tous ces faits soulignent la complexité des mécanismes immunitaires qui se déroulent dans un organisme atteint de S.E.P. Complexité encore accrue par la récente découverte d'Auteurs Anglais : la mise en évidence d'un facteur sérique inhibant la transformation lymphoblastique dans le sang des polyscléreux.

d) **Facteur sérique inhibiteur :**

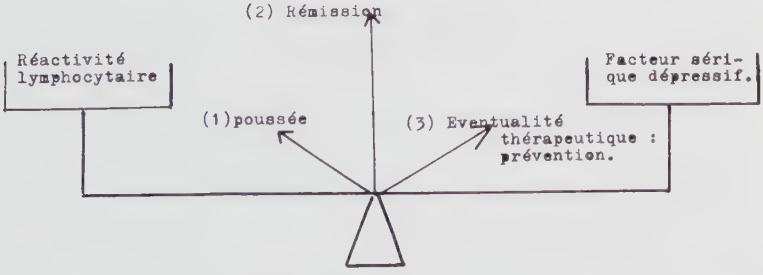
Certaines publications avaient déjà signalé une réaction anormale des lymphocytes de la sclérose en plaques à la P.H.A. (KOULISCHER, 1966; JENSEN, 1968). KNOWLES et ses Collaborateurs étudièrent, de leur côté trois groupes de sérum(de polyscléreux, de témoins en bonne santé et de témoins présentant une autre neuropathie), qu'ils firent réagir sur des lymphocytes provenant de sujets sains. Ils s'aperçurent que la transformation lymphoblastique était plus importante en présence du sérum des témoins qu'en

présence du sérum des polyscléreux. De cette expérience les Auteurs évoquent l'existence, dans le sang circulant des malades présentant la SEP, d'un facteur qui inhiberait la transformation lymphocytaire.

Un peu plus tard FIELD et CASPARY, par la technique de migration électrophorétique des macrophages, mettent en évidence ce facteur. Cette activité suppressive du sérum est bien plus importante dans les cas de SEP et d'autres neuropathies dégénératives que chez les sujets en bonne santé. Cependant chez ces derniers le facteur inhibiteur est rigoureusement spécifique des lymphocytes autologues, il semble être un exemple frappant de « l'originalité de l'individu »...

Il semble donc s'agir d'un facteur endogène à activité suppressive qui s'opposerait à l'aggression du système nerveux central par les lymphocytes immunisés. Cette substance n'a pas encore été isolée, on soit seulement que dans la sclérose multiple elle est plus efficace lors des poussées et sur les lymphocytes autologues. Enfin, NOORT et SJERNHOLM ont remarqué dans 20 % des cas de scléroses en plaques une inhibition importante de la synthèse en A.R.N. des lymphocytes due à ce facteur lympho-dépressif.

Pour expliquer l'action des lymphocytes sensibilisés et du facteur dépressif, on pourrait proposer l'hypothèse suivante :



L'effet myélinotoxique des lymphocytes sensibilisés au système nerveux l'emporte sur l'action dépressive du facteur (1), qui malgré une sécrétion accrue pendant les

phases actives, ne peut atteindre un taux adéquat. Ce facteur aurait donc un rôle semblable à celui des drogues immunosuppressive..., d'où l'éventualité thérapeutique et préventive si on arrivait à l'isoler et à déterminer sa nature (3). Lors des périodes de rémission le facteur maintiendrait en respect les lymphocytes qui ne pourraient se transformer en éléments immuno-actifs (2)... Cette théorie donne un rôle prépondérant à l'immunité cellulaire dans les lésions de la myéline. Elle s'oppose à la conception de LUMSDEN sur « l'immunogénèse de la plaque de sclérose » (Cf).

On voit donc que l'unanimité n'est pas faite autour de ce test. Son intérêt dans l'affection qui nous occupe est de mettre en évidence des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire. Or la divergence des résultats ne nous permet pas de conclure formellement, il convient donc d'essayer de confirmer le rôle des lymphocytes thymo-dépendants par d'autres tests.

II. — **Le test d'inhibition de migration des macrophages :**

1°) Définition :

Le test d'inhibition de migration des macrophages explore les états d'hypersensibilité retardée, mais à un stade plus tardif que le test précédent.

Il a été décrit en 1968 par GEORGE et VAUGHAN :

— La migration des macrophages en présence d'un antigène est inhibée par les lymphocytes sensibilisés à cet antigène

— des macrophages mis en présence de lymphocytes non sensibilisés migrent normalement et les antigènes d'histocompatibilité n'ont aucune influence sur ce test (AL-ASKARI et Coll.)

2°) Principe :

Les leucocytes (Lymphocytes, monocytes, macrophages) du sang sont placés dans un tube capillaire obstrué à une extrémité, l'extrémité libre de ce tube baigne dans

une chambre de migration (petite boîte de Pétri) contenant un milieu de culture où se trouve l'antigène à étudier. Les résultats correspondent à l'indice de migration,

$$\text{indice de migration} = \frac{\text{surface de migration en l'abscence de l'ag}}{\text{surface de migration en présence de l'ag.}}$$

3°) Applications à la sclérose multiple :

BARTHFELD et ATOYNATAN étudient 15 sclérosés en plaques et utilisent comme antigènes des extraits de cerveau et du L.C.R. Ils notent une inhibition significative des macrophages avec les lymphocytes de la sclérose en plaques, surtout lors des poussées, mais obtiennent aussi des résultats positifs dans trois cas de maladie de Charcot et dans un cas de maladie de Wilson.

ROGROIN et Coll. étudient 59 malades, dont 7 syndromes de Guillain-Barré, 18 neuropathies périphériques, 15 S.E.P. et 9 accidents vasculaires cérébraux. L'natigène utilisé est un antigène encéphalitique hautement purifié en milieu basique. Sur les 15 S.E.P. (4 en poussées et 11 en rémission) les Auteurs notent, 4 tests franchement positifs (les 4 S.E.P. en phase active), une inhibition significative et deux inhibitions faiblement positives. Sur les 9 accidents vasculaires cérébraux, il y a 6 tests positifs. De plus, ils mettent en évidence une antigénicité croisées entre les antigènes du système nerveux central et ceux du système nerveux périphérique : deux accidents vasculaires cérébraux et trois S.E.P. ont des résultats positifs vis à vis des nerfs périphériques. Cette antigénicité croisée a déjà été signalée dans l'EAE (WAKSMAN et ADAMS) et aussi dans la S.E.P. (CASPARY et Coll., CASTAIGNE et Coll.).

BEHAN et Coll. n'obtiennent aucune production du M.I.F. chez 40 malades atteints de SEP (12 en poussée et 28 en rémission). Ils utilisèrent trois variétés d'antigènes : des protéines basiques d'homme, de bovidés et de cobaye. Par contre, ils trouvèrent chez leurs malades une corrélation significative entre les résultats positifs des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée à différents antigènes

(strptokinase, streptodornase) et le pouvoir de production du M.I..F des lymphocytes de ces mêmes malades en présence de ces antigènes, ce qui prouve la réactivité normale et l'intégrité de spropriétés immunitaires des lymphocytes de ces malades. Par ailleurs, les lymphocytes de singes et de bovidés atteints d'EAE produisent M.I.F. en présence de l'antigène myélinique.

III. — **Le test de cytotoxicité des lymphocytes de polysclé-reux :**

C'est le plus spectaculaire des trois. Il consiste à démontrer que les lymphocytes sensibilisés possèdent un pouvoir toxique vis à vis de l'antigène spécifique, en l'occurence des éléments du système nerveux central, au cours de la sclérose multiple.

Des lymphocytes issus du sang périphérique de sclérosés en plaques et des cellules nerveuses cultivées sont mis en présence. Les phénomènes peuvent être observés en microscopie électronique (LUMSDEN) ou au microscope à contraste de phase et au microscope inversé (HALPERN et BAKOUCHE).

On recueille le sang sur un anticoagulant et le tout est maintenu à une température basse (4 °C). Les cellules sont ensuite séparées des autres éléments du sang par passage sur une colonne bourrée de laine de verre (HALPERN); il faut surtout éliminer les plaquettes dont les produits de lyse peuvent être néfastes pour les cellules nerveuses et les autres éléments de la culture (LUMSDEN). La concentration lymphocytaire doit être importante de l'ordre de 4 à 5 millions de lymphocytes pour 0,1 ml de milieu nutritif, car dans la S.E.P. un très petit nombre de cellules sont sensibilisées (0,1 % du total des lymphocytes de l'organisme : LUMSDEN).

— **En microscopie à contraste de phase et au microscope inversé** HALPERN et BAKOUCHE ont montré que les lymphocytes de sujets sains et de malades porteurs de maladies neurologiques diverses n'étaient pas aggressifs vis

a vis des cellules nerveuses en culture. Par contre, dans le groupe de sclérosés en plaques la cytotoxicité était marquée, notamment lors des poussées de l'affection. L'action cytotoxique se déroulait en deux étapes :

— dans un premier temps, il se produisait une aggrégation des éléments lymphocytaires autour des cellules nerveuses, réalisant le phénomène de « réaction contactuelle ». Cette étape est indispensable à la réalisation du phénomène cytotoxique, l'interposition d'un écran, tel qu'une membrane multipore pourtant perméable aux constituants solubles, empêche totalement ce mécanisme et la lyse secondaire;

— dans un second temps, les cellules nerveuses subissaient une importante vacuolisation et une lyse.

— **En microscopie électronique,** LUMSDEN a mis en évidence les mêmes mécanismes chez les sclérosés en plaques en poussée. Il utilisa des cultures de myéline et constata que les lymphocytes s'engageaient très étroitement entre les fibres nerveuses myélinisées adjacentes. Les gaines de myéline étaient détruites aux endroits où il existait un contact étroit cellule nerveuse-lymphocyte. Les lamelles de myéline désagrégées demeuraient attachées aux lymphocytes sous forme de processus allongés (filopodia) souvent en plusieurs points de la membrane cellulaire. Il arrivait même que les lymphocytes soient complètement entourés de lamelle de myéline.

N.B. : Les corticoïdes et les immunosupresseurs atténuent fortement les phénomènes de cytotoxicité des lymphocytes.

CONCLUSION SUR L'IMMUNITE CELLULAIRE

Les lymphocytes des scléreux en plaques semblent donc sensibilisés au tissu nerveux, leur action cytotoxique est démontrable « in vitro » et exige un contact étroit cellule cible-lymphocyte... Le test de cytotoxicité paraît plus convaincant que les deux premiers, mais tous les trois

mettent en évidence des phénomènes « in vitro » et les mécanismes immunitaires tels qu'ils se déroulent dans l'organisme sont très certainement bien plus complexes.

Quoiqu'il en soit de nombreuses inconnues demeurent et la solution de l'énigme ne peut être entrevue tant que la nature exacte de l'antigène ou des antigènes responsable du déclenchement des lésions ne sera pas découverte.

Nous devons cependant accepter le rôle de l'immunité cellulaire comme très probable, mais nous ne pouvons affirmer sa nature primitive ou secondaire. Certains pourtant pensent qu'elle est secondaire puisqu'on la retrouve lors des phénomènes pathologiques, tels les accidents vasculaires cérébraux (ROCKLIN).

BIBLIOGRAPHIES :

4 - 11 - 13 - 14 - 15 - 16 - 22 - 27 - 28 - 32 - 43 - 44 - 52 - 59 - 60 68 - 76 - 78 - 80 - 81 - 85 - 88 - 89 - 103 - 104 - 108 - 110 - 110 - 112 115 - 116 - 119 - 138 - 140 - 145 - 158 - 161.

L'MMUNITE HUMORALE
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

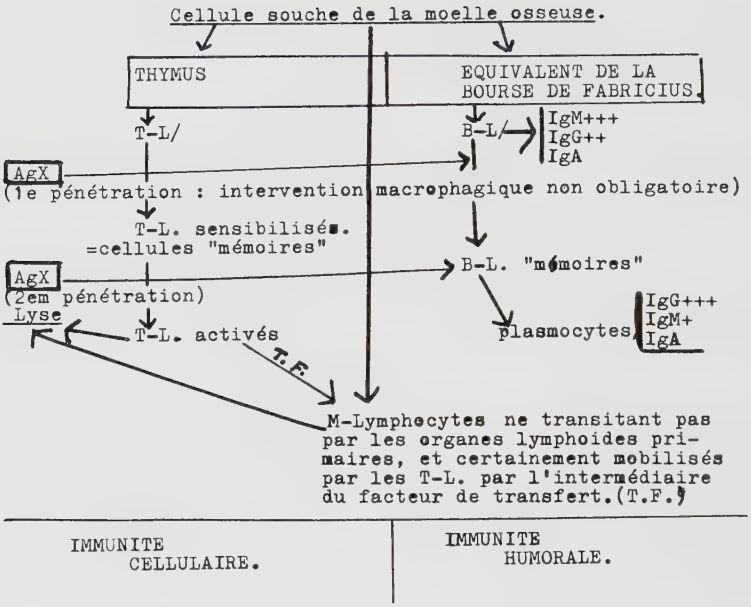
La mise en évidence anti-système nerveux central au cours de la sclérose en plaques est aussi fondée sur les comparaisons avec l'EAE.

Comme dans le chapitre précédent, nous définirons les phénomènes humoraux avant de discuteer de leur rôle dans la SEP.

L'immunité humorale (Définition, mécanismes, les immunoglobulines).

L'immunité humorale se caractérise par la présence d'anticorps dans le sang circulant. Ces immunoglobulines sériques sont sécrétées par les **lymphocytes bruso-dépendants** (B.L.) à la suite d'une stimulation antigénique et d'une transformation en plasmocytes. Les B.L. sont programmés par une formation non encore définie anatomiquement chez l'homme, mais qui semble avoir un rôle identique à celui de la Bourse de Fabricius des oiseaux. Comme les T.L., les B.L. sont issus d'une cellule souche de la moelle osseuse et ce n'est qu'après être passés au niveau de l'équivalent de la Bourse de Fabricius qu'ils acquièrent l'immunocompétence. Ces B.L. possèdent des propriétés de surface comparables à celles des T.L., cependant les récepteurs immunoglobuliniques sont beaucoup plus nombreux et de classe identifiable (RENOUX et WEILL).

On peut schématiser les mécanismes immunitaires de la manière suivante :



En fait, il existerait une troisième catégorie de lymphocytes directement issus de la moelle osseuse et ne transitant pas dans les organes lymphoïdes primaires. Ces M. lymphocytes (MOULIAS) seraient incapables de provoquer eux-mêmes une réponse humorale, mais pourraient être recrutés sous l'effet de facteurs chimiques libérés par les lymphocytes activés.

Pour résumer les phénomènes de maturation immunitaire et les réactions de l'organisme à une agression antigénique on peut énoncer les faits suivants.

Toute cellule immunocompétente est un lymphocyte issu de la moelle osseuse.

Le rôle de ce lymphocyte dans la sécrétion d'anticorps ou dans l'intervention directe est initialement défini, soit par l'équivalent de la Bourse de Fabricius, soit par le thymus.

La première agression antigénique détermine une stimulation des T.L. qui gardent la mémoire de l'antigène et une activation des B.L. qui sécrètent des anticorps après

transformation en plasmocytes. Ces dernières cellules sécrètent plus d'IgM que d'IgG.

La seconde agression antigénique entraîne la transformation lymphoblastique des T.L. et leur multiplication, induit la transformation des B.L. en plasmocytes, qui sécrètent cette fois-ci plus d'IgG que d'IgM et peut mettre en route sous l'action de facteurs libérés par les lymphocytes activés les M.L.

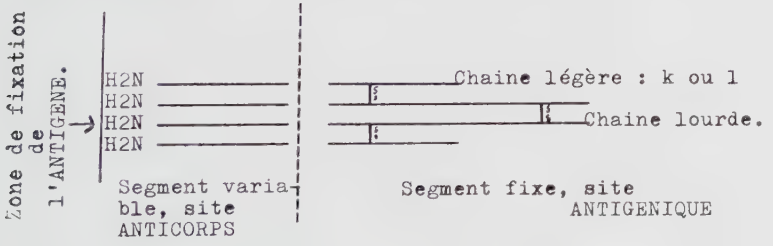
La prise en charge immédiate de l'antigène dès sa pénétration dans l'organisme se fait par les macrophages, mais pour certains cette première étape n'est pas obligatoire (HOFMANN).

Les immunoglobulines :

a) Structure de base :

Malgré leur structure complexe, on retrouve toujours dans chaque famille un élément « étalon » composé de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes reliées entre elles par des ponts dissulfures.

Les chaînes légères comprennent, un élément fixe (C), génétiquement déterminé, dont il existe deux types kappa et lambda, et un élément variable porteur du site anticorps.



Structure de base des IMMUNOGLOBULINES.

Les chaînes lourdes (H) se composent pareillement, d'un chaînon constant porteur des propriétés antigéniques, qui permet de classer les immunoglobulines en IgG, IgM, IgA, IgD et d'un maillon variable qui maintient le site anticorps.

b) Caractéristiques de chacune des classes d'immunoglobulines :

	Poids moléculare	Taux sérique G/L	Structure	Caractères essentiels	Terrain d'action
IgG	150 000	12	Monomé rique	Seules immunoglobulines à pouvoir traverser le placenta à partir du 4e-5e mois de la vie intra-utérine grâce au fragment Fc des chaînes lourdes.	Sang
IgA	140 000	2,5	Monoméres dans le sérum Polyméres dans les muqueuses	Protection intestinale et respiratoire	Muqueuses +++ Sang +
IgM	900 000	0,77	Cinq monoméres réunis en étoile	1e immunoglobulines que sache synthétiser le fœtus humain apparaissant lors du 1er contact antigénique. Spécifilité peu marquée. Grande affinité pour le complément expliquant leur action bactéricide.	Sang
IgE	120 000	0,1 à 0,7	Monoméres	Elles augmentent dans l'allergie et dans certaines parasitoses.	
IgD	150 000	0,023	Monoméres	?	

L'IMMUNITE HUMORALE :
MISE EN EVIDENCE DANS LA S.E.P.

La découverte de KABAT d'une hypergammaglobulinorachie dans la majorité des cas de sclérose multiple constitue une des étapes les plus importantes des recherches immunologiques sur la maladie. Actuellement la plupart des Auteurs s'accordent pour dire que cette élévation est rencontrée dans 70 à 80 % des L.C.R. de polyscléreux comparés à des lots de témoins en bonne santé.

Il semble, lorsqu'elle existe, que cette élévation des gammaglobulines rachidiennes suive parallèlement les caprices évolutifs de la sclérose multiple, car

— d'une part, le taux des immunoglobulines croit lors des poussées (CASTAIGNE); en effet, OLSSON et LINK, en comparant des échantillons de L.R.C. en phase évolutive et en période de rémission chez les mêmes malades, ont constaté une augmentation relative des concentrations en IgG, IgA et en facteurs complémentaires béta1/béta1 et transférine lors des poussées.

— d'autre part, le taux est plus élevé chze les patients ayant présenté de nombreuses poussées, évoluant depuis longtemps et arrivés à un stade d'invalidité très prononcé.

Certes l'hypergammabulinorachie n'est ni constante, ni spécifique de la fibrose multiloculaire (LINK et MULLER), elle constitue néanmoins un bon critère de diagnostic.

D'après des études biochimiques récentes, les IgG du L.C.R., présentent une homogénéité anormale en électrophorèse, due à l'aspect discontinu de la zone gamma, réalisant ce que LATERRE a qualifié de distribution oligoglonale (D.O.). Cet aspect a aussi été signalé par LINK et MULLER en 1971. Le terme de D.O. doit être limité à l'existence de plus de deux fractions gamma.

— On peut rencontrer une D.O. dans de nombreuses affections, dont les accidents vasculaires cérébraux, les tumeurs du cerveau, les myélopathies diverses, les attein-

tes virales du système nerveux central et certaines maladies dégératives comme la sclérose latérale amyotrophyque. On peut aussi la mettre en évidence dans le sérum de sujets présentant une leucoencéphalite sclérosante subaiguë (LOWENTHAL) ou au cours de certaines affections parasitaires (SONNET et MICHAUX).

— Une D.O. de plus de deux gammas constitue cependant un test de très grande valeur dans la sclérose multiloculaire, d'autant que les critères cliniques et paracliniques permettent souvent d'écarter rapidement une bonne partie des affections ci-dessus citées. En effet, dans une étude faite par CASTAIGNE et ses Collaborateurs sur une population de 4 620 malades souffrant de neuropathies diverses, les chances d'avoir une S.E.P. étaient évaluées dans cet échantillon à 26 % + 1,3. Si l'on considérait les D.O. dans leur ensemble (de 2 à 5 fractions gamma) on arrivait à 49 % + 0,03 de chances... Par contre, la présence d'une hypergammaglobulinorachie isolée ne donnait pas, dans cette étude, plus de 50 % de chances, alors qu'une distribution oligoclonale de plus de trois gammas donnait trois chances sur quatre. Enfin, l'association d'une D.O. et d'une élévation des gammaglobulines ne modifiait en rien les chances de SEP.

D'autres faits sont à signaler rapidement à propos des immunoglobulines, ce sont :

— Le parallèlisme fréquent de l'hypergamma globulinorachie et de la pléiocytose du L.R.C. lors des poussées et du moins dans les cinq premières années d'évolution (SCHULLER)

— La présence d'association d'une élévation des protéines totales du L.C.R. et d'une augmentation des immunoglobulines, beaucoup moins fréquentes que l'hypergammaglobulinorachie isolée (SCHNECK, CLAMAN)

— La plus grande fréquence des chaînes légères kappa par rapport aux chaînes légères lambda (LINK) (ZETTERVAL)

— Le lieu de synthèse, qui deumeure très discuté. Pour les uns la synthèse est locale (LINK) (TOURTELOTTE) Pour d'autres la synthèse est extraneurole (LUMSDEN).

En fait, le carctère essentiel et frappant de la sclérose en plaques est la relation étroite qui lie la présence d'IgG dans le L.R.C. à la mise en évidence d'anticorps anti-myéliniques dans le L.C.R., mais aussi dans le sérum des sujets souffrant de l'affection.

1°) La mise en évidence d'anticorps anti-myéliniques :

De nombreuses études ont été faites à ce sujet, chacune selon des techniques différentes et avec des antigènes différents (extraits hydrosolubles de protéines myéliniques ou extrait alcoolique de tissu cérébral formolé), ce qui explique la variabilité des résultats. Ces derniers sont consignés sur un tableau, nous nous contenterons seulement d'en dégager les conclusions essentielles.

a) Malgré les divergences, il semble vraiment exister dans la sclérose multiple des anticorps anti-myéliniques aussi bien dans le L.R.C. que dans le sérum. Ces anticorps sont de nature IgG ou IgM (DOWLING).

b) Les anticorps anti-système nerveux homologues sont rares, mais ils apparaissent lors d'une maladie du système nerveux. On les rencontre aussi dans d'autres affections que la SEP. LEHMAN-FACIUS, au début du siècle, les avait mis en évidence dans le sérum et dans le L.R.C. des sujets porteurs de tumeurs cérébrales, l'épilepsie et chez les schizophrènes. Ils ont même été décelés chez les sujets normaux et au cours du vieillissement (KATARINOVA). Ils sont assez fréquents lors des accidents vasculaires cérébraux (CHAMBERY et GLEBOV). Ces immunoglobulines ne sont donc pas ni spécifiques, ni obligatoires d'une maladie nerveuse donnée, leur présence est démontrée surtout lors des destructions tissulaires importantes, tout particulièrement dans les affections dégénératives du système nerveux central, dont la sclérose multiple fait partie.

c) L'antigène ou les antigènes contre lesquels ils se déterminent dans la S.E.P. deumeurent inconnus, on ne peut qu'affirmer leur présence dans certains cas, mais on ne connaît pas exactement le mécanisme de leur formation. En fait, tous les antigènes du système nerveux central ne sont

pas actuellement identifiés et, outre le peptide encéphalotigène, on connaît :

— une protéine dite « S 100 » qui pourrait être le déterminant antigénique des anticorps bloquant les synapses, mis en évidence dans l'EAE et aussi dans la sclérose multiple (BORSTEIN et CERF)

— des glycosphingolipides, présents dans la substance blanche et dans la substance grise, qui se comportent comme des haptènes. Des anticorps contre leurs déterminants peuvent être mis en évidence dans toutes les affections inflammatoires du système nerveux central et même dans certaines affections dégénératives (maladie de TAY-SACHS)

— des cérébrosides, ce sont aussi des haptènes; les anticorps protecteurs de l'EAE seraient dirigés contre ces déterminants

— des antigènes cytoplasme neuronal. Les anticorps contre ces déterminants peuvent apparaître dans certaines neuropathies paranéoplasiques et au cours du lupus.

Cette énumération souligne bien la complexité du problème, antigénicité cérébrale...

d) Les anticorps anti-cerveau, dans la sclérose en plaques seraient plus facilement mis en évidence en utilisant comme antigènes des extraits de protéines hydrosolubles provenant du cerveau de sujets décédés de S.E.P. LAURELL et LINK ont, en effet signalé que les cas positifs dans leur étude (6 cas) étaient liés à l'utilisation de tels antigènes...

Auteurs	Années	SEP	% +	Témoins	% +	Techniques
SACHS	1935	120	41,5	1 340	3,7	Fixation du C' (FC)
KOLB	1940	23	0			»
ROEMER						
SCHARDER et SCHID	1953	60	50	456	7,6	»
FRIK	1954	51	41			»
STAUFFER et WAKSMAN	1954	38	5,3	44	0	»
RASKIN	1955	120	83	101	42,6	»
AHRENGOT	1957	38	0			Hémagglutination passive
DELANK	1957	12	75	78	27	F.C'
BAUER et						»
HEITMANN	1958	62	8	105	1,9	»
Mac LEOD	1962	120	0			Précipitation (technique d'Ouchterlony)
ROSS	1962	104	40,5	642	4,7	
YOKOHAMA	1962	42	19	86	19	H.P.
GEORGI et RIEDER	1961-65	618	27,2	320	9,1	Précipitation (Oucherlony)
LAURELL et LINK	1972	12	50	17	0	F.C'

2°) Le sérum des clérosés en plaques peut avoir un effet myélinotoxique « in vitro » :

Une goutte de sérum provenant d'un sujet atteint de sclérose en plaques en poussée peut lyser la totalité de la myéline en culture. La gaine se gonfle puis se perle, les oligodendrocytes en périphérie s'hypertrophient, se vacuolisent et sont détruits. Il se produit ensuite une gliose réactionnelle qui entoure les axones démyélinisés. On retrouve donc expérimentalement les deux étapes qui se déroulent « in vivo », démyélinisation puis réaction gliale...

Ces faits ont été démontrés par BORSTEIN en 1968, dans une étude de 205 sérums dont 61 appartenaient à des sujets témoins. L'Auteur signala 61 % de posivité dans les cas de scléroses en plaques en phase active. Les résultats obtenus avec les sérums des malades en période de rémission étaient beaucoup moins significatfis.

LUMSDEN en 1972, étudia une série de 400 malades. Il utilisa des sérums activés en présence du complément et tint compte de la gradation de la posivité, en notant les résultats posiifs forts, moyens ou faibles. Il obtint 80 % de résultats positifs parmi les 128 sérums de polyscéreux à des stades différents de la maladie. Le fait important de cette étude fut la corrélation étroite entre la gravité de la sclérose et l'intensité de la lyse. En effet, les sérums des sujets en poussée donnaient 100 % de posivité avec la mention, positif fort.

De telles expériences tendent à prouver l'existence dans le sérum des sujets souffrant de SEP, d'un facteur myélinotoxique beaucoup plus actif lors des poussées. Des résultats identiques ont été obtenus avec le L.R.C. très concentré dans 3 cas sur 5 par LUMSDEN. Ces faits avaient aussi été mis en évidence par KIM et ses Collègues en 1970. Il ne faut faut pas pour autant préjuger d'une activité myélinotoxique « in vivo » du L.R.C. Ce test a pour but de montrer que les anticorps démyélinisants peuvent accéder au L.R.C., après filtration à travers le parenchyme cérébral.

Il semble donc que dans la majorité des cas de S.E.P. il existe des anticorps anti-myéline dans le sérum et qu'il est fort probable que ces anticorps aient accès direct au L.R.C. pouvant ensuite réaliser, selon TOURTELLOTTE, de « véritables métastases immunologiques ». En fait, leur présence dans le tissu nerveux a-t-elle été démontrée par l'immunofluorescence ?

3°) L'immunofluorescence :

Les réactions d'immunofluorescence sur le cerveau de malades atteints de sclérose en plaques a permis de mettre en évidence à la périphérie des lésions des IgG en quantité notable un peu d'IgM et quelques traces d'IgA. Les plaques examinées étaient en « phase active ». Il n'y avait jamais d'immunofluorescence au centre des lésions (LUMSDEN). (Cf chapitre Synthétique).

CONCLUSION
DE LA THEORIE IMMUNITAIRE

On retrouve dans la sclérose en plaques un certain nombre de critères qui permettent de la classer dans la catégorie des maladies auto-immunes : processus qui reposent sur la formation d'une allergie propre au tissu corporel, devenu antigène actif. Ces critères sont :

— la prédominance dans le sexe féminin,

— le tableau histologique classique avec accumulation de lymphocytes et de plasmocytes au niveau du système nerveux central,

— les signes de réactions immunitaires humorales et cellulaires,

— la corrélation fréquente entre les signes cliniques et les paramètres biologiques,

— et comme nous le verrons plus loin, l'action des corticoïdes et des drogues immunosuppressives.

Mais ces phénomènes sont-ils primaires ou secondaires ?

a) en faveur de la cause, on peut évoquer :

— l'action cototoxique « in vitro » du sérum et des lymphocytes sensibles

— la rupture de tolérence naturelle, car l'antégénicité du système nerveux est caractérisée,

d'une part, par l'absence de myéline durant la période d'immaturité neurologique, donc l'absence de tolérence naturelle envers les antigènes myéliniques,

d'autre part, l'absence de drainage lymphatique : les antigènes, qui y sont situés, se trouvent « exclus » et ne devraient entraîner à l'état normal ni réaction immunitaire, ni tolérence immunologique.

Par contre, le système nerveux central est une excellente cible d'une réaction immunitaire, car richement vascularisé. Il semble plus exposé aux réactions cellulaires qu'aux prénomènes humoraux. Il ne possède pas de liquide intertitiel au sens propre, le L.C.R. est séparé de la circulation sanguine (les rapports directs par les espaces de WIRCHOW-ROBIN sont éliminés par les études modernes). Même en cas de réaction inflammatoire, il ne contient que des quantités faibles d'immunoglobulines.

b) En faveur de la conséquence :

— la présence d'anticorps anti-cerveau dans un grand nombre d'affections du système nerveux central, en particulier les accidents vasculaires cérébraux (ROKLIN) (MOULIAS) et au cours des cancers viscéreux (FIELD et CASPARY).

— la différence des résultats immunologiques en fonction des malades et du stade évolutif (théorie de SCHULLER : la SEP est une affection en deux temps)

— et les faits signalés plus loin : théorie infectieuse.

BIBLIOGRAPHIES :

20 - 29 - 38 - 50 - 53 - 69 - 84 - 86 - 95 - 96 - 99 - 101 - 102 - 103 - 110 111 - 112 - 118 - 138 - 140 - 143 - 144 - 155 - 165.

THEORIE INFECTIEUSE

De nombreuses agressions infectieuses ont été envisagées dans le déterminisme de la sclérose multiple. Miss CHEVASSUT avait cru découvrir l'agent responsable, le « sphérula insularis », qui se révéla plus tard être un artéfact. TSCHAHITSCHER pensait que l'affection était liée à un processus immunologique à l'origine duquel des mycobactéries participaient directement ou indirectement. En 1960, LEGAC évoquait une origine rickttésienne ou néorickttésienne, à l'appui de laquelle il donnait trois séries d'arguments :

— sérologiques : sérodiagnostics positifs aux rickttésies et aux éorickttésies chez certains polyscléreux,

— histologiques : parenté anatomopathologique de la plaque de sclérose et du nodule cérébral de Von Provezek Popoff,

— épidémiologiques : une immunité acquise durant la prime enfance permettait seule d'expliquer la rareté des cas de sclérose en plaques dans les pays tropicaux, terres d'élection des rickttésies.

La responsabilité fut rejetée sur de nombreux autres agents, le bacille alcoolo-résistant (LOWESTEIN), le virus de la mosaïque du tabac (HALLERVONDEN), les toxines issues d'un foyer infectieux (STORTEBECKER)...

De nos jours les accusés sont encore nombreux, le virus de la rougeole, l'herpès simplex, le parainfluenza type I. Mais aucune preuve formelle n'a été fournie. Il n'en deu-

meure pas moins de fortes présomptions sur la nature infectieuse de la maladie, l'une d'elles se base sur les données de l'épidémiologie.

L'EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

Des études sur la sclérose en plaques dans les différentes parties du globe ont révélé que l'affection n'était pas répartie de façon homogène. La carte de la fréquence montre qu'il existe une relation étroite entre la latitude et les taux de morbidité e de mortalité.

Des travaux plus récents faisant état de la fréquence de la maladie dans les populations migrantes passant d'un milieu ambiant dans un autre, ont amené des indices plus précis sur les causes possibles, mettant en exerge l'importance des facteurs écologiques.

L'épidémiologie constitue donc un chapitre fondamental; argument de poids en faveur de l'intervention d'un agent infectieux dans le déroulement des lésions. Son étude est basée sur deux notions : mortalité et morbidité.

— **Le taux de morbidité ou prévalence** de la maladie correspond au nombre de cas diagnostiqués, ramené à un échantillon de 100 000 habitants. Cette notion se heurte aux difficultés de diagnostic de l'affection et à l'existence de formes bénignes, faites d'une ou deux poussées dans la vie du malade, passant ainsi inaperçues.

— **Le taux de mortalité** est le nombre de décès par SEP dans une année pour 100 000 habitants. La sclérose multiple est une maladie invalidante, mais très peu meurtrière. En effet, la mortalité est faible de l'ordre de 1,9 à 2 dans les régions o ùl'affection est répandue, comme la GRANDE-BRETAGNE (prévalence = 50, selon BEREND et la mortalité = 1,9 selon ACHESSON) ou le NORD de l'EUROPE. De plus, d'importantes statistiques de la MAYO-CLINIC en 1968 ont montré que le diagnostic était porté en moyenne 5 à 7 années après le début effectif et que la survie était à 5 ans (soit 10 à 12 ans après le début) de 90 % et à 10 ans (soit 15 à 17 ans d'évolution) de 85 %.

Nous étudierons successivement, la répartition géographique de la SEP, l'influence des migrations sur les taux, le rôle de l'alimentation et nous conclurons par l'étude de quels cas particuliers...

I. — **La répartition géographique :**

Dès 1930, des publications Suisses et Anglo-Saxonnes avaient noté la plus grande fréquence de l'affectation en Europe du Nord, mais les résultats étaient difficilement comparables étant donné la valeur inégale des méthodes et le niveau médical différent.

Toutefois depuis 1954-55, plusieurs recherches ont été effectuées, en particulier dans les Pays Nordiques, les plus remarquables furent celles de KURLAND et d'HYLLESTED. Les études les plus récentes, celles de BRODY, de LEIBOWITCH, d'ALTER et OKIHIRO, de KURTZE, etc... ont amené des indications plus précises et ont permis de diviser le globe en trois zones de prévalence.

1) **La règle générale de la latitude :**

a) On peut schématiquement diviser le globe en trois zones de prévalence :

— une zone de **forte prévalence** (de 40 à 60 cas pour 100 000 habitants) correspond aux Pays tempérés, mais froids et humides, comme le Nord des Etats-Unis d'Amérique (Centre N ord = 64 : ALTER et OKIHIRO), le Nord de l'Europe (Royaume-Uni = 50 : BEHREND)...

— **une zone de moyenne prévalence** (de 10 à 15 cas) correspond aux Pays tempérés et doux. Elle comprend en gros, la moitié sud des U.S.A., la moitié sud de l'Europe, le pourtour du Bassin Méditérranéen (Marseille = 14,5 : BEHREND).

— **une zone de faible prévalence** qui correspond aux régions tropicales et avoisinantes, où l'on dénombre en moyenne 1 à 5 cas pour 100 000 habitants...

b) Mise en évidence de cette règle : pour illustrer les relations qui existent entre la fréquence de la sclérose

en plaques et la latitude, deux types d'études sont intéressantes.

— L'étude du taux de morbidité et du taux de mortalité au sein d'un pays étendu, tel les U.S.A. (ALTER et OKIHIRO). On peut de façon globale diviser ce pays en quatre régions : le centre nord (64/100 000), l'ouest (41/100 000), le nord-est (41) et le sud (14) (cf carte). Aux J. S. A. le 37e parallèle semble réaliser une frontière entre les régions à risque élevé et celles à fréquence moyenne. En effet, KURTZKE et ses Collègues ont analysé le taux de mortalité par SEP en fonction du lieu de naissance et du lieu de décès. Ce taux était plus fort parmi les personnes nées et décédées dans les régions septentrionales (au nord du 37e parallèle) et plus fa-i ble parmi celles nées et mortes dans les régions méridionales (au sud du 37e parllèle).

— Les études des immigrants d'Israël : les migrants qui résident dans ce pays ont généralement conservé la prévalence de leur pays d'origine. Ils constituent donc un importan matériel servant à confirmer les inégalités de répartition géographique. C'est pourquoi Uri LEIBOWITCH en 1970 a étudié à Jérusalem (Hôpital d'Hassadah) ces populations migrantes. Il s'est avéré dans cette étude que :

— les immigrants provenant d'Europe septentrionale possédaient en Israël une prévalence de 50/100 000

— les immigrants provenant d'Europe méridionale, une prévalence de 10 à 18

— ceux qui venaient des régions d'Afrique du Nord et du Proche-Orient, un score de 6 à 7

— enfin, ceux venant des contrées plus méridionales, comme le Yemen, un taux de 1 à 3.

En France, la fréquence de la maladie est relativement élevée, sauf dans le pourtour du Bassin Méditerranéen (Marseille possède une prévalence moyenne = 14,5). On évalue actuellement le nombre total de scléreux en plaques

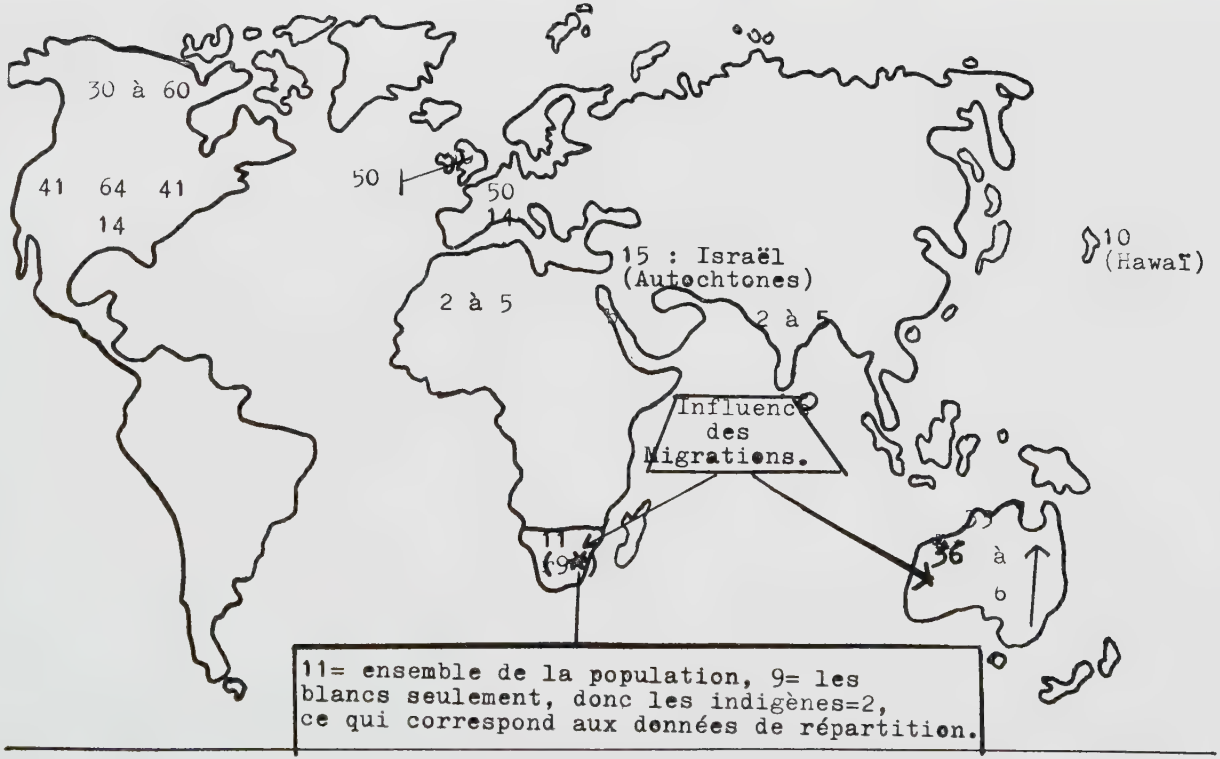
à 25 000 ce qui donnerait à notre Pays une prévalence voisine des 50 cas pour 100 000 habitants. Le Nord - Pas-de-Calais possède 8 à 10 % du total des polyscléreux français.

c) Un point particulier vient d'être récemment discuté par ALTER et MORIARU. Il s'agit du rapport sujets âgés sur sujets jeunes en fonction de chaque Pays, et de l'influence de ce rapport sur la prévalence de la sclérose multiple. La forte prévalence de certaines régions ne pourrait-elle pas être attribuée à la forte proportion de sujets âgés dans les pays tempérés ? En prenant la population des U.S.A. en 1970 comme échantillon « standard », les Auteurs ont comparé les taux de morbidité « bruts » aux prévalences adaptées à l'âge. Il s'est avéré cependant que l'augmentation de la prévalence de la maladie avec la latitude n'était sans aucun rapport avec les différences d'âge des populations dans les divers Pays étudiés.

d) Il y a quelques exceptions à la règles de la prévalence. Il peut y avoir, en effet, des variations notables sur une même latitude en fonction du Pays ou de la région étudiée. C'est le cas de l'Australie, où la prévalence varie de 6 à 36 (SUTHERLAND) et certaines régions de ce Pays sont donc marquées d'une fréquence plus élevée que celle des zones tropicales. Il semble que dans ce Pays les conditions soient identiques à cleles que l'on rencontre en Israël (ALTER).

BRODY signale dans un rapport sur l'épidémiologie de l'affection l'existence de foyers de sclérose en plaques à prévalence très élevée. C'est le cas de deux petites îles au nord de l'Ecosse (Ile Shetland et île Orney), où les taux atteignent 200/100 000, c'est-à-dire quatre fois plus que les taux de morbidité signalés par BEHREND au Royaume-Uni.

La répartition géographique de l'affection semble donc clairement établie. La fréquence, aussi bien aux U.S.A. qu'en Europe, augmente du Sud au Nord. Ces notions mettent en évidence son taux important dans les pays à haut niveau de vie et à potentiel sanitaire élevé, mais de nombreuses exceptions ne permettent pas d'en faire une maladie de la civilisation occidentale comme la maladie coronarienne par exemple.



PREVALENCES MOYENNES DANS LE MONDE.

2) **Résultats des enquêtes épidémiologiques :**

Régions-Pays ou Villes	Latitude	Prévalence pour 100 000 habitants	Auteurs
Afrique du Sud	31° Sud	11 pour l'ensemble de la population 9 pour les blancs	DEAN 1967
AUSTRALIE		6 à 36	SUTHERLAND 1962
Villes :			
a) Perth	32 Sud	20	
b) Newcastle	33° Sud	20	Mac CALL et
c) Hohart	43° Sud	32	Coll. 1968
DANEMARK	56° Nord	64	HYLLESTED 1956
ANGLETERRE	53° Nord	50	BEHREND 1970
U.S.A.			
a) Centre Nord		64	
b) Ouest et Nord-Est		41	ALTER et OKIHIRO 1972
c) Sud		14	
Californie	37° Nord	30	
HAWAI	20° Nord	10	
Israël	31° Nord	15	ALTER et OKHIRIRO 1962
Marseille		14,5	BEHREND 1969
HAMBOURG		56,9	BEHREND 1969
CANADA			
— Winnipeg	50° Nord	40	WESTLUND et
— Halifax	44° Nord	32	et KURLAND 1953 ALTER et Coll. 1960
Mexico	20° Nord	2	ALTER et OLIVARES 1970

II. — **Les courants migratoires :**

En observant la carte des prévalences de la sclérose en plaques on peut en fait identifier deux types de milieux ambiants, l'un où la maladie est courante, l'autre où elle est rare. A partir de ce schéma, on peut classer les populations migrantes en trois catégories (ALTER et U. LEIBOWITCH).

— Les populations qui migrent des régions de forte prévalence vers un pays où la SEP possède un taux de morbidité moins important, **selon un vecteur descendant.**

— Les migrants qui se déplacent d'une zone de faible prévalence ver sdes régions à risque élevé, **selon un vecteur ascendant.**

— Les mouvements migratoires sur une même latitude, **selon un vecteur parallèle,** soit des régions à haut risque ver sdes contrées de forte prévalence, soit des régions à risque faible vers des Pays à faible prévalence.

Les études faites sur ces trois catégories de migrants sont très inégales, elles portent surtout sur le premier groupe de populations, mais ces recherches ont malgré tout fourni deux arguments essentiels :

— les modifications du taux de morbidité des populations migrantes en fonction de leur pays d'origine

— l'importance de l'âge du migrant lorsqu'il quitte son Pays.

1°) **Migrations selon un vecteur descendant :**

a) **Les populations migrantes se déplaçant des zones de forte prévalence vers des régions où les taux de SEP sont plus faibles, possèdent dans ces dernières des taux intermédiaires. Autrement dit, il s'opère dans ces groupes humains une diminution du « facteur risque » de concentration de la sclérose multiple.**

— Les migrants de la Républiques Sud Africaine (prévalence = 11, DEAN) provenant du Royaume-Uni (préva-

L E S P R I N C I P A U X C O U R A N T S M I G R A T O I R E S

lence = 50, BEHREND) ou du nord de l'Europe, ont un taux d'atteinte moins élevé qu'il ne l'est dans leur pays d'origine (KURTZE et Coll).

— ALTER et OKIHIRO qui étudiaient la SEP parmi les Américains immigrés en Hawaï ont obtenu pour le groupe provenant du centre nord (64) un taux de 40, pour les populations qui venaient de l'Ouest (41) un taux de 25, pour celles venant du Nord-Est (41) un taux de 28 et pour celles venant du Sud (14) un taux de 14,3. Cette étude, tout en confirmant la règle de la latitude, rend compte d'une diminution effective de la prévalence au sein de ces populations migrantes. Seuls les taux des groupes venant du Sud des U.S.A. demeurent pratiquement inchangés en Hawaï.

— Des études faites sur les taux de mortalité confirment ces données.

DETELS et ses Collaborateurs ont examiné les certificats de décès des personnes mortes en Californie (prévalence = 30, ALTER et OKIHIRO) et dans l'Etat de Washington, pour déterminer celles d'entre elles qui étaient mortes de sclérose multiple. Il s'est avéré que les personnes provenant du Nord des U.S.A. et ayant résidé dans l'Etat de Washington avaient un taux de mortalité plus élevé que celles qui avaient rejoint la Californie.

ACHESON a relevé un taux de mortalité plus faible pour la SEP en ce qui concerne les personnes résidant en Australie et provenant du Royaume-Uni que celui noté dans ce dernier Pays (0,6 contre 1,9).

b) **Dans ces mouvement migratoires selon un vecteur descendant, l'âge du migrant au moment où il quitte son pays natal, semble considérablement influencer les risques de contracter la sclérose multiple. Il existe une intéressante période de l'enfance ou de l'adolescence (en tout cas située dans les 20 premières années de vie), qui réalise un moment critique dans le déterminisme de la maladie.**

En Israël, les migrants provenant des régions à haut risque et qui ont quitté leur pays avant l'adolescence ont un taux comparable à celui des autochtones (15, ALTER,

HALPERN et KKURLAND) et ceux qui migraient après l'adolescence ont un taux plus élevé que les résidants (BRODY).

KURTZE, DEAN et BOTHA ont montré que la fréquence de la maladie était plus faible parmi les sujets qui avaient migré avant l'âge de 15 ans, que parmi ceux qui avaient migré après 15 ans (immigrations en République Sud Africaine) : pour les migrants partis de 1 à 14 ans la prévalence était de 13, pour ceux partis de 14 à 19 ans, elle était de 76. Cette étude situe la période critique au moment de la puberté, période de contammination possible. Les signes cliniques se déclarent en général entre 20 et 30 ans dans les formes communes moyennes, les plus fréquentes. Or la colonne qui correspond à cette tranche d'âge dans le schéma ci-après est en seconde position quant à la fréquence. Le graphique met aussi en évidence la rareté de la maladie avant 15 ans et après 45 ans. Tous ces résultats obtenus par KURTZE et ses Collaborateurs coïncident exactement avec ce qu'on connaît actuellement de la clinique et de l'étiologie de l'affection... Leurs consatations ont été confirmées par ALTER et OKIHIRO dans l'étude des immigrants d'Hawaï, qui ont montré que la fréquence des groupes partis avant 15 ans était de 3,8 et celle des groupes ayant quitté les U.S.A. après 15 ans de 19,6...

2°) **Les migrations selon les autres vecteurs :**

Les migrations selon **un vecteur parallèle** ne semblent pas influencer la prévalence : des études faites sur de tels mouvements migratoires au sein des U.S.A. n'ont pas montré de différences (DETELS).

Parmi les populations qui migrent des pays à faible risque vers des régions à risque élevé, seuls les groupes migratoires des pays Afro-Asiatiques vers Israël ont été bien étudiés. Il existe cependant dans cette catégorie de migrants un matériel inéressant, tels que les mouvements migratoiressuivants : les migrations Asiatiques (Indiens et Pakistanais surtout) et Antillaises vers la Grande-Bretagne, les migrations Vietnamiennes en France et les migrations

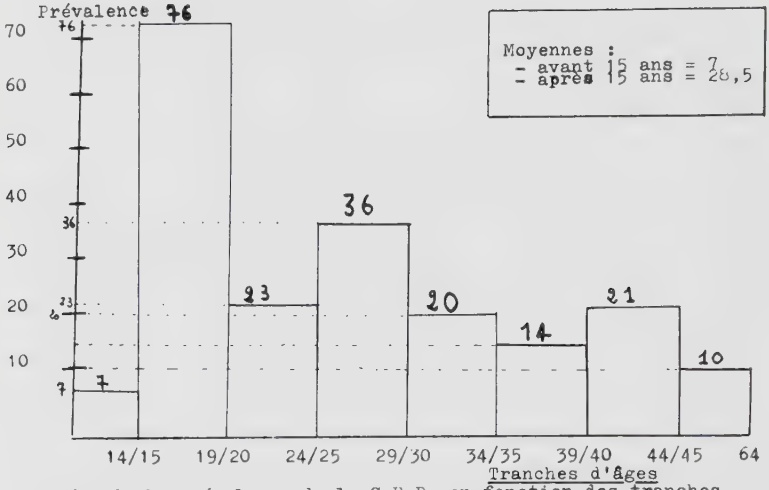


Schéma de la prévalence de la S.E.P. en fonction des tranches d'âges chez les immigrants en République Sud Africaine. Interprétation des statistiques obtenues par KURTZE et ses Collaborateurs.

d'Indonésiens vers les Pays-Bas (ALTER). Il serait très intéressant d'étudier dans ces groupes de migrants l'influence de l'âge, afin de savoir s'il n'existe pas une réciproque à la règle ci-dessus décrite. Autrement dit, le fait de migrer avant ou après l'adolescence d'un pays à faible risque vers un pays à risque élevé influencerait-il considérablement les risques de contracter la sclérose multiple ?

Il apparaît cependant, malgré le peu de données que nous avons, que ces mouvements migratoires selon **un vecteur ascendant** n'influent pas considérablement sur les taux de morbidité et que les populations conservent la prévalence de leur pays d'origine (BRODY) (ALTER), comme les immigrants en Israël provenant des régions à faible risque : Pays Afro-Asiatiques, Yemen, etc...

3°) **Quelques difficultés :**

Les recherches faites sur les populations migrantes se sont heurtées à quelques difficultés :

a) le nombre extrêmement réduit de patients atteints de sclérose en plaques parmi les immigrés

b) l'existence d'une « sélection naturelle » des migrants, en ce sens que le sujet malade est moins enclin à migrer que les personnes en bonne santé. Ou au contraire pour les sujets peuatteints ou présentant une sclérose multiple peu invalidante, l'attirance du climat agrable, ensoleillé comme celui d'Hawaï. C'est ainsi que la plupart des scléreux en plaques recensés en Hawaï par ALTER et OKIHIRO avaient déclaré avoir quitté les U.S.A. alors que les signes cliniques de la maladie existaient déjà.

CONCLUSION

La S.E.P. es donc plus fréquente dans les pays froids, humides, et il existe un gradient de prévalence du Sud au Nord. L'étude de la prévalence en Israël est une preuve éclatante de la règle générale de la latitude (Cf. tableau). Des recherches écologiques approfondies sont donc indispensables dans les régions de fortes prévalence, tout particulièrement dans ces « abcès de SEP » que constituent les populations insulaires de Shetland et d'Orkney.

Prévalence du pays d'origine		Prévalence en Israël (résidants = 15)	
Europe septentrionale	=	50	50
Europe méridionale	=	10 à 15	10 à 18
Pays Afro-Asiatiques	=	3 à 7	6 à 7
Contrées plus méridionales Yemen	=	1 à 3	1 à 3

III. — **Etude d'un facteur : l'alimentation.**

Plusieurs publications font état du rôle possible dans l'étiologie de la sclérose multiple d'un régime déficient en acides gras polyinsaturés (A.G.PI.) et tout particulièrement en **acide linoléique;** cet acide gras, essentiellement fourni par l'alimentation, serait indispensable à la constitution d'une myéline normale. Ces AG.P.I. sont localisés dans la fraction lipidique de la membrane de myéline sur le carbone n° 2 des glycéro-phospholipides qui fixent la molécule de

cholestérol sur la membrane (CLAUSEN et MULLER). Dans l'organisme, l'acide linoléique se transforme en acide arachidonique et en acide linoléique (HOBAN, 1964), ces trois acides indispensables font partie des cérébrosides et des sphingomyélines (O'BRIEN et SAMPSON, 1965).

Des études biochimiques récentes portant sur la teneur en A.G.PI. de la substance blanche et de la substance grise ont montré que le pourcentage, chez le sujet normal, était de 20 à 30 % (O'BRIEN et SAMPSON). Mais chez les polyscléreux les chiffres sont plus bas (GERSTL et Coll.), il en est de même pour la teneur du sérum en ces acides (BAKER, TICHY, HALLER)...

De plus, un supplément en acide linoléique chez un sujet en bonne santé entraîne une augmentation du taux sérique de cet acide et une diminution relative des taux en acides palmitique, palmitoléique et stéarique. Il a été démontré que le polyscléreux était capable d'assimiler l'acide linoléique d'une manière aussi efficace que le sujet sain et avec une augmentation significative des taux sériques (BELLIN et Coll., 1971) (MILLAR et Coll., 1973). En partant de cette constatation, les Chercheurs ont tenté d'augmenter l'apport alimentaire en A.G.PI. au cours de la sclérose multiple en espérant obtenir des améliorations cliniques.

— K.J. ZILKA de 1962 à 1972 a donné à 90 de ses malades un régime à base d'huile végétale et a constaté une amélioration clinique.

— SWANK publiait en 1970 son expérimentation portant sur 90 patients, traités pendant une période de 20 années par un régime comprenant une diminution des graisses animales au profit des graisses végétales. Bien que ses observations soient difficilement contrôlables, l'Auteur concluait que les sujets soumis à ce régime avaient une évolution clinique moins grave que les autres sclérosés en plaques.

— MILLAR et ses Collaborateurs donnent en 1973 les résultats d'un essai mené en double aveugle sur 87 poly-

scléreux choisis en fonction de deux critères : persistance d'une validité au moins partielle et présence de signes d'activité de la maladie. Le groupe traité et le groupe témoin étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe et l'état neurologique. Chaque patient du groupe traité reçut quotidiennement 30 ml d'une émulsion contenant 8,6 grammes d'acide linolèique (à base d'huile de tournesol), tandis que les témoins recevaient une émulsion d'aspect identique mais dépourvue de ce corps. Chaque malade fut examiné à intervalles de deux ou trois mois par un neurologue qui ignorait le régime et qui consignait, selon un code préalablement établi, les principaux signes. Les essais ayant porté sur deux ans, les résultats n'ont pu être retenus que sur 75 malades. **Cliniquement,** il fut constaté dans le le groupe traité un nombre de rechutes plus faible que dans le groupe témoin. D'autre part, la durée moyenne des rechutes a été sensiblement plus courte. Enfin, le coefficient de déterioration globale a été moins lourd dans le groupe traité. Toutefois, après calcul statistique, on ne peut encore affirmer que ces résultats soient pleinement significatifs. En effet, quelques malades du groupe témoin avaient une S.E.P. qui s'est montrée très évolutive, ce qui a alourdi, pour l'ensemble du groupe, le nombre et la durée des rechutes ainsi que la majoration globale d'invalidité.

On s'est aperçu aussi que la diminution de l'acide linoléique des plaquettes entraînait une augmentation de leur adhérence chez les polyscléreux (GULL, 1970; BAKER et THOMPSON, 1966). Le régime apportant un supplément en acide linoléique ne semble pas influencer ce phénomène (MILLAR, 1973).

Parmi les autres constatations faites sur le taux des A.G.PI. et sur le rôle de ces derniers, celle de leur utilisation dans un but prophylactique paraît être la plus intéressante. En effet, il a été démontré, à l'aide du test de migration des macrophages, que l'acide linoléique à un taux de 0,08 mg/l (c'est-à-dire à peu près deux fois la concentration sérique normale) inhibait fortement la sécrétion par les lymphocytes sensibles du facteur M.I.F., et que ceci s'appli-

quait à tous les antigènes auxquels les cellules étaient sensibilisées.

— Les cellules provenant de sujets sains lorsqu'elles étaient testées avec un fragment de thyroïde (considéré comme possèdant une sensibilité universelle) étaient inhibées à 55 % par l'acide linoléique.

— Celles prélevées chez des sujets présentant une neuropathie dégénérative autre que la SEP, étaient inhibées à 47 %.

— Et les lymphocytes issus du sang périphérique de polyscléreux étaient inhibés à 90 %.

Cette inhibition des lymphocytes par l'acide linoléique a donc été proposée comme **test « in vitro » de détection précoce** de la sclérose multiple (MERTIN, SHENTON), et une étude a été entreprise parmi les membres des familles où un cas de S.E.P. était diagnostiqué (FIELD, SHENTON, TOYCE et MERTIN). Cette investigation a montré que chez ces sujets, 60 % avaient une inhibition du test de 55 %, 40 % entre 77 % et 80 %. Dans chaque série étudiée, lla mère du polyscléreux voyait ses lymphocytes inhibés à 77 %. En général, cette inhibition était plus fréquemment rencontrée dans le sexe féminin. Il semble donc qu'il existe une anomalie du pool des A.G.PI., dans ces populations étudieés, et que la sensibilité de l'interaction lymphocyte-antigène à l'acide linoléique en soit une des manifestations. Cette anomalie paraît être familiale...

De plus, dans aucun cas de sclérose en plaques, le M.I.F. était inhibé à moins de 90 %; ce fait semble en corrélation avec la maladie, mais sans apport avec ses caprices évolutifs. Il serait donc intéressant de pratiquer ce test chez des enfants appartenant à une famille où un cas de SEP a été décelé. Une inhibition de 90 % du test suggérerait que la maladie peut se développer. Et comme il est possible par un rapport alimentaire convenable en A.G. PI. d'augmenter la concentration cérébrale de ces acides gras, on conçoit aussi la possibilité de modifier le terrain pour qu'il soit inapte au développement de l'affection. C'est

donc envisager une prophylaxie de la sclérose multiple dès la prime enfance... Les expéreinces de la phénylacétonurie offrent en ce sens d'énormes encouragements.

Pour expliquer le rôle de ces acides dans la S.E.P. on peut évoquer la théorie de la fragilisation de la myéline. Il semble en effet que cette déficience en A.G.PI. joue un rôle très important, d'une part pendant la gestation par l'intermédiaire du déficit alimentaire de la mère, d'autre part pendant les premières années de vie, car on sait que chez l'homme et chez la plupart des mammifères le système nerveux est incomplètement myélinisé à la naissance. Ceci a pu être démontré chez l'animal par CLAUSEN et MULLER. e rat soumis à un régime pauvre en A.G.PI. durant les trois premiers mois de vie (période de démyélinisation active de l'espèce) présentait une diminution du taux cérébral en acide linoléique parallèle à une augmentation du taux de l'acide oléique, mais surtout était plus sensible que l'animal recevant une alimentation équilibrée à l'inoculation de tissu cérébral additionné de l'adjuvant de FREUD : le tissu cérébral déficient en acide linoléique était donc plus à même de développer une EAE. Cependant il reste très difficile d'appliquer cette théorie à la maladie qui nous occupe...

IV. — **Conculsion de l'épidémiologie (quelques points particuliers)**

Les connaissances actuelles sur la répartition de la S.E.P. dans le globe possèdent une valeur inestimable pour les partisans de l'étiologie infectieuse, ou du moins pour ceux qui pensent que le « primum movens » de la maladie est de nature virale. Il semblerait en effet que certaines régions nordiques, froides et humides permettent à l'agent causal de se développer, de se multiplier et d'infester dans des conditions très favorables. Ce premier contact agent-majorité des cas, comme semble le suggérer les études sur les mouvements migratoires.

N.B. :

I. — Les fluctuations des taux de la sclérose en plaques en fonction du temps (évolution) :

La marche du temps ne semble pas influencer de façon significative les scores de sclérose en plaques dans un Pays donné. Et si quelques publications sur Israël mettent en évidence quelques fluctuations notables, elles doivent être interprêtées comme le résultat des afflux de populations dans ce pays durant les dernières décennies.

Cette extraordinaire stabilité de l'incidence de la SEP contraste avec les modifications des taux de morbidité de nombreuses maladies infectieuses, telles le paludisme, la tuberculose ou la poliomyélite...

2. — Le facteur familial :

L'incidence du facteur familial dans les grandes masses de populations a fait l'objet de nombreuses études mais les résultats manquent d'homogénéité : le pourcentage des familles où existent plusieurs cas de SEP varie de 2,6 % (HYLLESTED) à 11 % (SUTHERLAND), le taux moyen étant de 6%. Mais toutes ces études font l'objet d'un certain nombre de critiques : absence de critères anatomiques, insuffisance des critères cliniques... Cependant, les résultats sont suffisamment convergents pour affirmer la fréquence plus élevée de la maladie dans les fratries que dans la population génrale...

BIBLIOGRAPHIES :

1 - 6 - 7 - 8 - 9 - 17 - 18 - 24 - 37 - 46 - 48 - 54 - 64 - 65 - 72 - 75
77 - 79 - 91 - 92 - 93 - 106 - 117 - 123 - 124 - 129 - 130 - 149 - 150.

LES RECHERCHES SEROLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES :

Les résultats des enquêtes épidémiologiques ont servi de point de départ à de nombreuses recherches sérologiques et immunologiques, qui ont essayé de mettre en évidence dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien des polyscléreux des anticorps spécifiques de certains virus (rougeole, herpès simplex, parainfluenza, varicelle, oreillons...).

Ces dernières années une nouvelle technique de culture a permis de démontrer l'étiologie infectieuse de deux neuropathies démyélisantes : la Panencéphalite Sclérosante Subaiguë (PE.S.S.) et la leucoencéphalite multifocale progressive (LE.P.M.). La même technique appliquée à quelques cas de sclérose en plaques a donné des résultats fort intéressants et encourageants, qui malheureusement n'ont pas encore été confirmés.

I. — Sclérose en plaques et virus de la rougeole :

Le virus morbilleux a été le plus étudié et sa responsabilité dans la sclérose multiple est toujours fortement soupçonnee. C'est un paramyxo-virus de 120 à 250 millimicrons (acide Rilsomeléique, structure hélicoïdale, présence d'une enveloppe), qui possède un pouvoir hémagglutinant, une hémolysine et la possibilité en culture cellulaire de provoquer une hémadsorption. La multiplication du virus en culture s'accompagne de la formation d'inclusions éosiniphiles cytoplasmiques et nucléaires.

L'inoculation du virus au singe et l'infection spontanée chez l'homme sont suivies de l'élaboration d'anticorps neutralisant le pouvoir infectieux, inhibant l'hémagglutination ou l'hémolyse et fixant le compélment... Ces trois types

Tableau des résultats concernant les anticorps anti-morbilleux :

Auteurs	Nombre de SEP	Nombre de témoins	Méthodes		
			F.C.	N.	I.H.
SEVER (1963)			S	S	
REED (1964)	66	132	S	n S	S
PETTE (1965)	70	548	S		
CLARK (1965)	26	59	S		
ROSS (1965)	85	81	n S		
ADAMS (1967)	132 128	110 122	S	S	n S
JUST (1967)	61	175			
CASTAIGNE et LHERMITTE F. (1968)			S		
MAI (1969)	712	311	S		
BRODY					
1971	97	97	S		
1972	97	Deux groupes de témoins dont un avec les membres de la même fratrie	S		

ORTON (1973)	22	?	S Mais inférieurs à herpès simplex		
BARBOSA (1973)	25	25			nS
DANIEL (Amiens) (1972)	130		S		
CASTAIGNE et Coll. (1973)	33	- 11 convalescents de rougeole, - 7 LE.S.S. - 3 neuromyélites optiques - 15 contrôles neurologiques	Par les méthodes de FC IH, et d'hemadsorption mixte, ainsi que fluorescence indirecte les résultats sont S mais inférieurs à ceux de la LE.S.S.		

S : significatif; nS : non significatif; FC : fixation du complément: N : neutralisation; IH : inhibition de l'hémagglutination.

d'anticorps ont été recherchés dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien des sujets atteints de sclérose multiple.

1°) **Les anticorps anti-morbilleux sont retrouvés avec une fréquence statistiquement plus importante dans le sérum et dans le L.R.C. des sclérosés en plaques que dans les liquides biologiques des témoins.**

Depuis les travaux d'ADAMS et IMAGAWA les recherches en ce sens se sont multipliées avec des résultats plus ou moins significatifs comme l'indique le tableau. Mais si dans la majorité des cas, ces enquêtes sérologiques concluent à la fréquence des anticorps anti-rougéoleux dans le sérum et dans le L.R.C. au cours de la S.E.P., elles ne permettent pas pour autant d'affirmer la responsabilité du virus en question, même si ces anticorps sont ceux qui furent retrouvés le plus souvent et à des titres plus significatifs que les immunoglobulines spécifiques d'autres agents viraux.

Il faut en effet noter l'imprécision de la plupart de ces recherches, et nous prendrons comme exemples deux difficultés méthodologiques liées tout particulièrement aux choix des lots de sujets témoins.

a) Selon BRODY les notions épidémiologiques ont extrêmement d'importance, et le choix des groupes de témoins doit être basé sur deux idées essentielles : importance des conditions écologiques et présence d'une période critique de « contamination possible » au moment de l'adolescence (entre 15 et 20 ans). C'est en utilisant ces données que l'Auteur a entrepris une étude sur trois groupes de sujets :

GROUPE I = 97 polyscléreux sélectionnés parmi 500 volontaires

GROUPE II = 97 témoins, membres de la même fratrie ou sujets ayant été soumis à l'influence des mêmes facteurs écologiques que le malade pendant les 20 premières années de leur vie. Les sujets de ce groupe avaient été désignés par les malades eux-mêmes et devaient avoir à peu près le même âge et être du même sexe.

GROUPE III = groupe de témoins « vrais » indifféremment choisis sans critères précis.

Les résultats comparatifs entre le groupe I et le groupe III furent significatifs en ce qui concerne les anticorps anti-morbilleux. Mais il existait très peu de différence entre les lots I et II (des conclusions identiques furent tirées par SALMI et ses Coll. la même année, au sujet des polyscléreux et des membres de la même fratrie...).

En fait, on se trouve ici dans une position assez inconfortable, puisque l'on sait que la répartition géographique de la rougeole ne correspond en rien aux bandes de fréquence de la SEP. Cependant de nombreuses questions restent sans réponse en ce qui concerne la première; en particulier la connaissance de l'âge moyen du premier contact avec le virus et de la durée d'exposition au cours de la période critique (entre 15 et 20 ans) en fonction des régions et de la latitude.

b) FIELD de son côté estime qu'un bon lot de témoins doit être constitué de malades présentant le même degré de destruction cérébral que les polyscléreux étudiés. Il souligne que la majorité des enquêtes sérologiques n'ont pas tenu compte de ces critères importants et indispensables, d'autant qu'il peut exister une parenté antigénique entre les produits de dégradation cérébrale et le virus morbilleux.

La seconde remarque que l'on peut faire en consultant le tableau des résultats, est que la réaction de fixation du C' est celle qui donne le plus souvent des conclusions significatives. Cette réacion traduit une infection récente, et peut signifier une déficience de l'état immunitaire chez les sclérosés en plaques qui favoriserait des infections réitérées par le même virus dont le développement serait limité par les anticorps neutralisants. Ceci nous rappelle l'existence d'un facteur inhibiteur de la transformation blastique dans le sérum des sclérosés en plaques et aussi le fait que des antigènes non viraux (toxines thyphiques anatoxine tétanique, allergènes) n'entraînent qu'une réponse réduite chez ces mêmes malades.

Enfin, des études récentes de NOORBY montrent que la **production des anticorps de la rougeole est intrathécale.** L'Auteur compare les titres d'anticorps du sang et du L.R.C. des LE.S.S. et des S.E.P. Le rapport des titres du sérum à ceux du L.C.R. est toujours inférieur à 80 dans tous les cas de LE.S.S. et dans plus de la moitié des cas de S.E.P. (8/15). Ce rapport est identique ou plus élevé pour les anticorps vis à vis d'un adéno-virus pris comme témoin. On sait actuellement que le virus morbilleux est responsable de la LE.S.S. et que les anticorps seraient produits localement par des cellules immunocompétentents d'origine sanguine, qui viennent à la rencontre de l'antigène (Ter MEULEN). On comprend donc l'intérêt de ces constatations dans la maladie qui nous occupe, d'autant que ces faits viennent d'être confirmés par CASTAIGNE et Coll. Ces derniers signalent qu'au cours de la rougeole normale il existe un certain parallèlisme entre l'importance de la réaction immunitaire systématique (générale) et celle du L.R.C., mais qu'au cours de la S.E.P. et de la LE.S.S. la réaction immunitaire locale (intrathécale) est prépondérante. On rencontre très souvent d'ailleurs au cours de ces maladies démyélinisantes une uagmentation isolée des gammaglobulines sans élévation des protéines de type plasmatique (albumine, alpha-globulines...). Le contraste entre les taux d'anticorps sériques peu modifiés et une réaction immunitaire locale, à l'intérieur même du L.C.R., déjà importante, suggère ici encore le rôle possible, sinon probable du virus de la rougeole dans l'étiologie de la S.E.P., rôle prouvé dans la LE.S.S.

Si la responsabilité du virus morbilleux est très probable, quels sont les arguments que nous pouvons encore donner en sa faveur ?

2°) **L'immunofluorescense a permis de caractériser ces immunoglobulines spécifiques du virus de la rougeole.**

C'est grâce à cette technique que l'on a pu identifier les anticorps répondant à une agression du virus de la rougeole dans le sérum et dans le L.R.C. de sujets souffrant

de S.E.P. Des cultures cellulaires infectées furent utilisées comme réactifs.

La première investigation fut faite en 1971 par MILLAR sur le sérum de polyscléreux en présence de cultures cellulaires fixées et infectées par le virus morbilleux. Il mit en évidence des **immunoglobulines M** (IgM), anticorps témoigant d'une stimulation antigénique continue. Cependant il se heurta à des difficultés d'interprétation dues à la présence d'agrégats fluorescents non spécifiques dans les cellules de la culture.

Au cours de la même année, BROWN découvre des immunoglobulines G (IgG) anti-morbilleuses avec une fréquence plus élevée dans le L.R.C. des sclérosés en plaques que dans celui des sujets présentant des affections neurologiques diverses.

Il existe donc, d'après ces expériences, des IgM dans le sérum et des IgG dans le L.C.R., anticorps spécifiques contre le virus de la rougeole. Ces faits furent confirmés et précisés en 1973 par HAIRE, MILLAR et FRASER. L'utilisation de cultures infectées, mais non fixées (SHIRODARIA) a permis aux Auteurs d'éliminer les difficultés d'interprétation rencontrées par MILLAR en 1971.

Les études ont porté sur trois virus (rougeole, herpès, rubéole) et les résultats furent les suivants :

— les IgG sont retrouvées dans le sérum et dans le L.C.R. mais les IgM ne sont mises en évidence que dans le sérum.

— La fréquence avec laquelle se rencontre les IgG dans les deux liquides est plus importante, pour les trois types de virus, dans les cas de S.E.P. Ce sont **les IgG anti-rougeole** qui sont le plus souvent rencontrées. Ces constatations furent les mêmes pour les IgM dans le rérum.

— Dans le sérum, le taux des IgG anti-morbilleuses était plus élevé en présence d'IgM et plus bas si l'on trouvait les IgG seules. Mais cette notion ne fut pas établie de façon sûre car les différences étaient peu significatives.

— Les déterminants sur lesquels les IgM anti-morbilleuses se fixaient au niveau des cellules infectées étaient situés à la surface et plus précisément sur les deux antigènes : **hémagglutinine et hémolysine.**

Cette étude met donc en évidence la fréquence avec laquelle on retrouve chez les polyscléreux des IgG et des IgM dans le sérum et des IgG dans le L.R.C., anticorps spécifiques dirigés contre les déterminants antigéniques du virus de la rougeole mais aussi d'autres virus. C'est pourquoi, malgré ces démonstrations, rien ne permet encore d'affirmer que l'agent responsable de la S.E.P. est le virus morbilleux, et que pour cela, il persiste dan sle cerveau comme c'est le cas dans la LE.S.S., où l'on a mis en évidence des IgM antimorbilleuses et où l'on peut affirmer la persistance du virus dans le système nerveux central (CONNOLY).

Il reste cependant d'ardents défenseurs de la responsabilité morbilleuse. En effet, PANELIUS, SALMI et leurs Collègues signalent dans une de leurs récentes communications, l'activité anticorps vis à vis de ce virus de fractions électrophorétiques du L.R.C. (IgG) extraites de l'un de leurs malades atteint de SEP. Selon eux, il s'agit d'un phénomène très proche de celui de la LE.S.S. (mobilité électrophorétique des anticorps anti-morbilleux inhibant l'hémagglutination, immunoglobulines du type G extraites par VANDVIK et NOORBY en 1972), qui interviendrait dans la S.E.P.

3°) **Relations entre ces immunoglobulines et les produits de dégradation du système nerveux central.**

FIELD et DERMOTT ont étudié la sensibilisation lymphocytaire par passage sur colonnes chromatographiques.

— Sur une première colonne enduite du facteur encéphalotigène (F.E.) servant d'antigène test (associé à des grains de « gel biologique » enroulés sur la colonne), le passage des lymphocytes sensibilisés au F.E. est suivi d'une rétention quasi totale et le passage des lymphocytes sen-

sibilisés aux déterminants antigéniques du virus rougéoleux permet une rétention moins importante mais significative.

— Sur une seconde colonne chromatographique enduite d'antigènes rougéoleux, les lymphocytes sensibilisés au virus morbilleux sont évidemment tous retenus et les lymphocytes des sclérosés en plaques sont retenus de façon très significative.

Cette expérience suggère l'existence d'une parenté antigénique entre le virus de la rougeole et le facteur encéphalotigène.

A l'appui de cette hypothèse ont peut évoquer la présence de titres élevés d'anticorps anti-morbilleux au cours des neuropathies dégénératives autres que la S.E.P. C'est-à-dire que les produits de dégradation du système nerveux central (y compris le F.E.) auraient les mêmes déterminants antigéniques que le virus que nous étudions (FIELD). Mais cette praenté antigénique n'est certainement pas complète, car lors d'une infection rougéleuse normale de l'enfant on constate une augmentation de la sensibilisation des lymphocytes au F.E. pendant une période de sept semaines puis ce phénomène décroit, alors que la sensibilisation des lymphocytes au virus morbilleux demeure après la maladie supérieure à ce qu'elle était avant l'infestation (FIELD).

Il se pourrait aussi que le virus rende les lymphocytes plus sensibles que normalement. Il a été en effet signalé qu'en présence du virus de la grippe type Hong-Kong A2 les lymphocytes avaient un degré de transformation spontanée plus élevé que la normale (PARKER et LUKES). La persistance du virus de la rougeole dans le cerveau aurait peut-être un effet adjuvant sur la sensibilité des lymphocytes au F.E. On sait actuellement que d'autres virus peuvent aussi augmenter cette sensibilité des cellules au F.E. Des expériences faites chez le cobaye par inoculation de différents agents viraux (rougeole, varicelle, grippe, rubéole) ont montré que, en plus de la sensibilisation spécifique, les cellu-

les immunoactives des ces animaux développaient une sensibilisation au F.E. (FIELD). Certaines souches d'influenza traitées peuvent devenir neurogéniques et la prolifération d el'agent a été étudiée par BELL, NARANG et FIELD sur le cerveau de souris. De tels virus peuvent persister dans le cerveau d'animaux, sans raison apparente, et augmenter la sensibilisation des cellules immunologiques au F.E., avec une grande similitude avec le virus morbilleux. Tous ces faits tendent à expliquer les résultats des différentes enquêtes sérologiques où l'on note l'élévation des titres d'anticorps vis à vis de nombreux virus (BRODY), et les conclusions de MILLAR en 1971, qui a démontré l'existence d'IgM non seulement contre le virus morbilleux, mais aussi contre les virus de l'herpès simplex et de la varicelle, et celles de HAIRE, FRASER et MILLAR en 1973... (Cf plus haut). Il est donc logique d'étudier les faits qui pourraient lier la S.E.P. aux autres virus.

II. — **Sclérose en plaques et autres virus :**

BRODY, lors de sa seconde étude en 1972, a démontré l'existence d'un titre élevé d'anticorps vis à vis de cinq autres virus : influenza C, para-influenza 3, herpès simplex. oreillons et varicelle. Le taux des anticorps contre l'adénovirus, les parainfluenza 1 et 2, l'influenza A et B étaient bas. Pour l'influenza A, les taux étaient inférieurs à ceux des membres de la même fratrie et à ceux des témoins du groupe III, c'est le seul virus étudié où de telles différences furent relevées.

Les taux des anticorps vis à vis de l'herpès simplex étaient, dans l'enquête de BRODY, significativement plus élevés chez les sclérosés en plaques. Ce virus a aussi été très étudié par d'autres Auteurs. En effet, en 1964, GUDNADOTTIR et ses Collègues en étudiant 13 pièces anatomiques provenant de polyscléreux et 4 cervaux appartenant à des sujets témoins décédés d'une autre affection neurologique, ont affirmé avoir isolé une souche d'herpès simplex dans un des cas de fibrose multiloculaire. Cette souche se serait par la suite révélée être du type 2. C'est à partir de

cette constatation que ORTONA en 1973 étudia par la méthode de fixation du complément les anticorps vis à vis de l'herpès simplex et contre quelques autres agents dont celui de la rougeole. Parmi les 22 sclérosés en plaques sélectionnés, les résultats furent en faveur du virus de l'herpès simplex, les titres des anticorps anti-morbilleux furent ceux qui furent trouvés le moins souvent et les plus bas. TERNI et LUZZATO avaient eux aussi obtenu des résultats significatifs complétement négatifs. Enfin des IgM anti-herpès simplex ont été mises en évidence par immunofluorescence (MILLAR, 1971) (HAIRE et MILLAR, 1973). La responsabilité de ce virus est aussi probable que celle du virus de lla rougeole, car il ne faut pas oublier son neurotropisme démontré chez le lapin, où il provoque des paralysies (PLUMMER)...

III. — **Tentatives d'isolement (cf chapitre suivant).**

LES TENTATIVES D'ISOLEMENT DU VIRUS RESPONSABLE :

La responsabilité de virus dans les deux neuropathies démyélinisantes (PE.S.S. et LE.M.P.), dont nous avons parlé en introduction du chapitre précédent, a ouvert la voie à de nombreuses tentatives d'isolement du virus qui serait responsable de la neuropathie que nous étudions.

Nous décrirons tout d'abord ces deux affections et nous passerons ensuite aux applications sur la sclérose multiple...

I. — La LE.M.P. et la LE.S.S. :

1°) La Leucoencéphalite progressive multifocale :

C'est la seule maladie humaine dans laquelle l'infection virale des oligodendrocytes a été démontrée et où le mécanisme de démyélinisation semble évident. C'est une maladie rare, qui se rencontre surtout chez les sujets dont le système immunitaire est déficient, présentant une maladie de Hodgkin, une Sarcoidose, une Tuberculose (RICHARDSON), ou chez le ssujets atteints de lupus et traités par les corticoïdes et les immunosuppresseurs (WEINER). Quelques cas ont été décrits après transplantation rénale (HANZ). Il est exceptionnel que cette encéphalopathie survienne spontanément, chez un sujet indemne d'une autre affection.

La LE.P.M. est caractérisée par l'apparition d'un déficit neurologique progressif, le L.C.R. demeurant normal. La mort survient en moyenne après 12 mois d'évolution, mais

des fromes lentes s'étalant sur cinq ans ont été décrites (WEINER) (HEDLEY-WHYTE).

Sur le plan anatomopathologique, elle se distingue de la sclérose en plaques par la discrétion ou l'absence de signes inflammatoires. On retrouve cependant, macroscopiquement des plages de démyélinisation souvent confluentes, microscopiquement on note d'importantes altérations de la myéline et des oligodendrocytes avec conservation de l'intégrité axonale. Les oligodendrocytes de la périphérie sont hypertrophiés et surtout possèdent des inclusions éosinophiles intranucléaires. Il existe à l'intérieur des zones lésionnelles des astrocytes d'aspect bizarre, dont beaucoup sont en phase mitotique, d'autres sont polymuclées.

En 1964, ZU RHEIN et CHOU mettent en évidence en ultra-microscopie électronique des particules ressemblant à des virus à l'intérieur de ces inclusions éosinophiles des oligodendrocytes (de telles particules ont été retrouvées dans presque tous les cas examinés). L'aspect et la taille de ces éléments ont permis aux Auteurs et les identifier à un PAPOVA-VIRUS (groupe de petits virus humains des verrues ou SV 40, et le virue polyome de la souris). De nombreuses tentatives d'isolement en culture classique ont échoué. En 1971 WEINER et PAGGETT purent faire pousser ce virus sur des cultures de névroglie de cerveau foetal humain : ils l'appellèrent le JC virus. Ce dernier semble être un papova-virus nouveau sans relation immunologique avec le polyome de la souris, mais parent antigénique du SV 40. Des enquêtes sérologiques permirent de découvrir que ce virus était très répandu et qu'environ 10 % de adultes normaux possédaient des anticorps anti-JC virus : hôte permanent normalement réprimé qui devient pathogène lorsque le système immun est affaibli.

Très récemment WEINER a mis en évidence en microscopie électronique des agents semblables chez des malades décédés de LE.P.M. : l'un d'eux souffrait de lupus, l'autre était indemne de toute affection sous-jascente. Les cellules provenant des cerveaux de ces sujets furent cultivées en **co-culture** avec des cellules de rein de singe et libérèrent

le JC virus, dont l'identification de l'ADN confirma la parenté antigénique avec le SV 40.

Cette encéphalopathie n'est autre qu'une maladie infectieuse, dont l'agent ou les agents responsables sont, soit des virus activés et latents dans le cerveau, envahissant l'organe à partir d'une infection extra-neurale, soit des agents normalement non pathogènes le devenant dans un organisme taré. Quoiqu'il en soit, rien ne nous autorise à établir un parallèle entre cette affection et la sclérose en plaques, son seul intérêt réside dans la découverte du rôle d'un virus dans la démyélinisation par une technique de culture particulière, la méthode de co-culture, qui nous le verrons a été utilisée dans la sclérose multiple.

2°) **La Panencéphalite Sclérosante Subaiguë :**

C'est une démyélinisation subaiguë de degré variable, qui débute insidieusement entre 5 et 20 ans par une détérioration des fonctions intellectuelles. Au bout de quelques semaines à quelques mois apparaissent des signes neurologiques d'évolution progressive. La mort survient généralement au bout d'un an.Des cas de rémission complète ont été décrits (RESMICK et Coll.).

Sur le plan anatomopathologique on note, une atteinte étendue de la substance blanche, mais aussi de la substance grise, la présence de phénomènes inflammatoires sous forme d'infiltratrats périvasculaires de cellules mononuclées, et surtout l'existence dans les cellules crébrales lésées d'inclusions intranucléaires et parfois intracytoplasmiques.

DAWSON fut le premier à envisager un rapport entre la présence de ces inclusions et une infection virale. Mais le mérite revient à BOUTEILLE qui évoqua en étudiant un cas de PE.S.S., la possibilité du rôle du virus morbilleux. A partir de cette intéressante hypothèse, plusieurs travaux ont abouti à des résultats positifs. En 1967, CONNOLY remarqua une augmentation dans le sérum et le L.R.C. de deux malades des anticorps anti-rougeoles. Les sujets avaient

présenté une rougeole typique deux années auparavant. Des études des anticorps fluorescents permirent de constater qu'il existait dans le cerveau de ces malades un antigène pouvant être le virus de la rougeole ou un virus antigéniquement proche. DAYAN, dans un cas de PE.S.S., montra dans le sérum une augmentation notable du taux des anticorps anti-morbilleux. L'examen post-mortem mis en évidence des particules virales ayant la structure d'un myxovirus dans les neurones du cerveau, du cervellet et de la moelle. PAYNE et Coll., BARBOSA et Coll. réussirent ensuite à isoler le virus morbilleux grâce à la technique de co-culture.

Sur le plan immunologique, on note dans cette affection l'absence de phénomènes cellulaires envers le virus de la rougeole (REINERT et MOULIAS). Il semble s'agir d'un mécanisme d'immunodéviation : les anticorps anti-rougeole à un taux élevé s'opposent au développement de la sclérose de la réponse cellulaire. Des tentatives thérapeutiques sur quelques cas de PE.S.S. par des transfusions de lymphocytes compatibles (HORS et RUSSEL) ou par du facteur de transfert (MOULIAS et GOUST) provenant de sujets sensibilisés au virus rougéoleux ont permis d'obtenir l'apparition d'une réaction immunitaire biologique et d'une stabilisation, voire d'une amélioration temporaire de la maladie. Des traitements répétés semblent cependant nécessaires pour entretenir cet état d'immunisation adoptive.

Le virus de la rougeole est donc capable de déterminer des lésions au niveau du système nerveux central, et ceci constitue la conclusion principale que l'on doit tirer de l'étude de cette encéphalopathie.

II. — **La sclérose en plaques : les tentatives d'isolement.**

Certains virus présents dans les cellules ne peuvent se révéler spontanément en culture classique. Pour mettre en évidence ces agents on utilise un artifice, qui consiste à se servir des propriétés qu'ont les cellules en culture de fusionner avec certaines lignées cellulaires en présence d'un agent de fusion (lysolécithine ou virus Sendaï inactivé).

Après fusion avec une telle cellule inductrice, le virus présent dans la culture se développe, se multiplie et peut être découvert par les techniques sérologiques et immunologiques classiques. C'est ainsi que la JC-virus et le virus morbilleux ont été identifiés dans la LE.M.P. et dans la PE.S.S. Nous avons vu aussi que la mise en évidence de ces agents avait été précédée par la découverte d'inclusions éosinophiles dans le noyau et dans le cytoplasme des cellules infectées.

Or, BROWN et ADAMS en 1969 ont mis en évidence dans 5 cas de sclérose multiple sur 6 des éléments éosinophiles semblables dans le tissu glial, mais le microscope électronique ne montra pas de particules virales. Cependant en 1972 FIELD et ses Collaborateurs ont signalé la découverte de nucléoplasmides ressemblant à des myxovirus dans les astrocytes d'un cerveau de polyscléreux, ils affirmèrent même avoir isolé de cette même pièce le virus de la rougeole. PRINEAS, la même année, a mis en évidence des nucléoplasmides dans des conditions identiques; ces éléments ressemblaient beaucuop à des particules myxoviridiae et se trouvaient surtout dans les lésions aiguës où la destruction myélinique était importante.

Par contre, I. WATANABE et H. OKAZAKI, qui signalent aussi la présence de particules identiques à celle de FIELD et de PRINEAS, concluent différemment. En effet, la microscopie électronique leur révéla des inclusions dans quelques éléments cellulaires, qui ressemblaient à des lymphocytes (le noyau de ces cellules contenait des structures filamenteuses denses et nombreuses de 20 à 23 millimicrons d diamètre) et par endroit la membrane nucléaire était altérée et les filaments avaient issu dans le cytoplasme...) mais ces éléments étaient très différents de ceux mis en évidence dans la PE.S.S. et il était très improbable, selon eux, que ces structures soient des particules virales et jouent un rôle pathogénique dans la S.E.P.

TER MEULEN et KOPROWSKI appliquèrent à deux cas de sclérose en plaques une méthode de recherche par coculture. Les observations concernaient des sclérosés en

plaques dont le diagnostic était confirmé anatomiquement. Une autopsie fut pratiquée deux à trois heures après lla mort et le tissu nerveux fut mis en culture. Dans l'un des deux cas, à la onzième transplantation des nucléoplasmides intracytoplasmiques furent visualisées en microscopie électronique. Surtout, dans les deux cas, la fusion des cellules provenant de la cinquième et de la sixième subculture avec des cellules CV 1 de rein de singe ou des cellules diploïdes humaines, a fait apparaître des nucléoplasmides en grand nombre et des particules virales émergeant des cellules étaient libérées dans le milieu de culture. Les propriétés d'hémagglutination et les caractères immunologiques de ces particules virales ont permis de les identifier au **virus parainfluenza type 1.** La révélation du virus ne s'est produite que lorsque le facteur de fusion était la lysolécithine et non lorsque la fusion était induite par le virus SENDAI inactivé. Les relations immunologiques existant entre le parainfluenza type 1 et le virus Sendaï pourraient s'opposer au processus d'activation du virus lalent.

Si cette découverte est intéressante elle n'apporte pas la preuve de la responsabilité du parainfluenza type 1, car elle n'a pas été confirmée. En effet, BARBOSA et HAMILTON par la même technique n'ont pas découvert de structures semblables à des virus sur des prélèvements cérébraux de trois de leurs malades, ils mirent seulement en évidence des éléments en « arêtes de poisson » identiques à ceux observés dans la sclérose latérale amyotrophique, le kuru et la scrapie. Nous allons d'ailleurs parler de ces deux affections dans le chapitre suivant...

BIBLIOGRAPHIES :

2 - 3 - 12 - 21 - 23 - 25 - 33 - 39 - 40 - 42 - 53 - 55 - 56 - 57 - 71 73 - 74 - 83 - 94 - 97 - 98 - 100 - 105 - 107 - 111 - 120 - 125 - 128 - 133 135 - 136 - 139 - 141 - 142 - 152 - 153 - 163 - 164.

TRANSMISSION PASSIVE ET CONCEPT DE « SLOW VIROSES »

La démonstration éclatante de l'étiologie infectieuse de la sclérose multiple serait de réaliser avec régularité chez l'animal, par inoculation de produits cérébraux ou de liquides biologiques prélevés chez les polyscléreux, une affection expérimentale **en tout point comparable à la maladie humaine.**

Il y a eu à ce sujet d'intéressantes publications, telles celle de STEINER au début du siècle ou celle de SCHALTENBRAND, qui avait réalisé chez le singe une encéphalomyélite avec foyers de démyélinisation par inoculation de L.R.C. d'un malade atteint de sclérose multiple. Mais ces résultats négatifs sont nombreux : nous signalerons les expérimentations de RISER et GERAUD en 1933, qui n'obtinrent aucun syndrome neurologique chez les singes inoculés avec du L.R.C. ou du sang prélevé sur des scléreux en plaques présentant des formes aiguës et celles de PALSON sur le mouton en 1965 et de FIELD sur la souris en 1966...

Cependant l'intérêt de ces recherches a été relancé ces dix dernières années par la possibilité de transmission à l'animal de certaines maladies humaines dégératives du S.N.C. (le KURU et la maladie de GREUTZFELD-JOKOB) et d'une encéphalopathie de l'animal (la SCRAPIE ou tremblante du mouton). Ces intéressantes découvertes offraient de nouveaux espoirs au monde de la neurologie en ce qui concerne la sclérose en plaques.

— En 1966 et en 1968, GAJDUSEK et ses Collaborateurs ont inoculé à un grand nombre d'animaux différents des prélèvements de cerveau de malades humains atteints de KURU. Ils ont réussi à transmettre la maladie à 7 chimpanzés. Les lésions anatomopathologiques et les signes cliniques de l'affection expérimentale étaient très superposables à la maladie humaine...

— En 1968, GIBBS est arrivé à transmettre à un chimpanzé la maladie de GREUTZFELD-JAKOB, à partir d'inoculats de cerveau humain. La maladie spontanée de l'homme et l'affection expérimentale de l'animal se ressemblaient tellement que la distribution des lésions histologiques semblaient se superposer (BECK).

— La « scrapie » ou tremblante du mouton a été décrite par GRESSER en 1968. Elle ressemble beaucoup aux deux maladies humaines. Cette encéphalopathie est aussi transmissible de l'animal à l'animal par inoculation de tous les tissus, sauf du sang, du lait et de l'urine.

Ces troi saffections font partie du groupe des **encephalopathies spongieuses,** où l'on trouve à des degrés divers, dégénérescence neuronale et myélinique, actrocytose ou hypertrophie des astrocytes, mais où l'on n'a pas de phénomènes inflammatoires et de réactions immunitaires décelables. Elles possèdent aussi tous les caractères des « maladies à virus lents » (SIGURSON) décrits par FIELD en 1969 et par JOHSON en 1970, c'est-à-dire :

a) une longue période l'incubation (plusieurs mois à plusieurs années), au cours de laquelle le virus ou l'agent responsable se développe lentement pour des raisons qui demeurent encore assez obscures. Les premières manifestations cliniques n'apparaissent que lorsque un nombre suffisant de cellules lésées est atteint.

b) développement lent et régulier de l'affection sans rémission, depuis l'apparition des premiers signes cliniques jusqu'à l'issue fatale,

c) atteinte anatomique limitée à un seul organe ou à un seul tissu, en l'occurence le sytème nerveux central,

d) le pouvoir pathogène et la possibilité de transmission limités à une seule espèce ou à un nombre très restreint d'espèces animales,

e) lésions neuropathologiques localisées sans signes inflammatoires, sans cytolyse aiguë.

En fait, les virus responsables de ces trois maladies n'ont pas été isolés et il n'est pas impossible qu'il ne s'agisse pas dans certains cas de virus ou du moins de virus classiques. C'est pour cette raison que le Kuru, la maladie de Greuztfeld-Jakob et la « scrapie » entrent dans la catégorie des « slow viroses » à **virus non conventionnels.** Les « slow viroses » à virus conventionnels seraient la PE.S.S. et la LE.P.M. (HANSON)...

Bien que des Auteurs Islandais aient affirmaient avoir reproduit chez le mouton une maladie analogue à la scrapie par inoculation de L.C.R. prélevé chez un polyscléreux, la sclérose multiple est loin de posséder les mêmes caractères que les encéphalopathies spongieuses. On ne doit pas, en effet, oublier que l'affection que nous étudions est avant tout une maladie inflammatoire, de plus son évolution, certes progressive et lente, se fait par poussées entrecoupées de longues périodes de rémission. Enfin, on n'a pas pu encore réaliser une sclérose en plaques expérimentale, avec tout ce que cela comporte d'exigences. Il faudrait bien sûr posséder du tissu nerveux neuf, de préférence prélevé sur le cerveau d'un sujet récemment décédé de S.E.P. aiguë. En réalité d'après tous ce que nous avons dit sur la sclérose multiple, il est très difficile de concevoir l'intervention d'un virus lent dans le déroulement des lésions et dans leur évolution particulière. Il demeure cependant une analogie frappante dans ce groupe des « slow viroses », c'est celle qui existe entre la S.E.P. et une maladie du mouton la « visnie ».

La visnie est une neuropathie démyélisante chronique des moutons d'Irlande, qui peut être transmise de l'animal à l'animal par inoculation de tissu cérébral d'un mouton mort de l'affection ou par des cultures tissulaires infectées (SIGURDSON). Cette affectation possède des caractères

cliniques, biologiques, histologiques et étiologiques fort intéressants.

— Clinique : Après une longue incubation de plusieurs mois à deux années, apparaît un syndrome paralytique progressif et irréductible.

— Biologique : Les signes biologiques sont très précoces, ils apparaissent bien avant les manifestations cliniques et sont faits, d'une pléiocytose rachidienne et d'une hyperprotéinorachie partout tout particulièrement sur les gammaglobulines (PETTE). L'augmentation des anticorps peut aussi être précoce, cependant leur apparition et leur concentration ne semblent pas influencer la marche clinique (THORMAR).

— Aantomie pathologique : Les lésions sont faites :

a) d'infiltrats inflammatoires sous forme de manchons périvasculaires apparaîssant aussi très tôt, précédant la

b) démyélinisation, qui est intense, avec disparition complète des oligodendrocytes dans les zones lésionnelles (WAKSMAN).

c) la séquence des modifications et la topographie des lésions sont très voisines de celles rencontrées dans l'EAE et se rapprochent donc assez de celles mise en évidence dans la sclérose multiple. Cenpendant l'importance de l'imflammation et la forte démyélinisation précèdent souvent la première poussée clinique (SIGURSON).

— Etiologie : L'agent causal est bien identifié, c'est un virus à R.N.A. qui émerge, en culture de la membrane des cellules infectées et forme des syncitia par fusion cellulaire (COWARD). Fait important, ce virus ressemble beaucoup dans son ultrastructure aux virus oncogènes à R.N.A. L'action des rayons U.V. n'empêche pas le virus de provoquer « in vitro » des lésions démyélinisantes et d'altérer la membrane cellulaire (HARTER).

La « Visnie » constitue donc une preuve supplémentaire du rôle d'un virus dans les phénomènes de démyélinisation, surtout que ce virus ressemble beaucoup aux virus onco-

gènes. Or, on sait que ces agents peuvent parasiter le code génétique des cellules qu'ils infectent, déterminant ainsi l'apparition de protéines étrangères à l'organisme... L'action d'un tel virus dans la S.E.P. ne permettrait-elle pas de concilier les deux hypothèses, auto-immune et virale ? C'est ce que nous allons essayer d'expliquer dans le chapitre suivant.

BIBLIOGRAPHIES :

41 - 49 - 60 - 61 - 62 - 66 - 67 - 121 - 124 - 127 - 131 - 132 - 146 - 147 - 148 - 154.

ETUDE SYNTHETIQUE

L'intervention d'un agent infectieux de nature virale n'a pas encore reçu de preuves certaines, il en demeure pas moins de fortes présomptions : l'épidémiologie qui non seulement suggère le rôle prépondérant du milieu, mais surtout souligne l'existence d'un période critique, qui pourrait être celle de la contamination, les enquêtes sérologiques, les recherches immunologiques et les résultats obtenus en culture cellulaire. Mais accepter la théorie infectieuse ne revient pas à rejetter la nature auto-immune de la maladie, car il est logique de concevoir deux étapes pathogéniques : dans un premier temps aggression virale, puis apparition d'un processus auto-entretenu.

I. — **Un virus est à l'origine des lésions, constituant le « primum movens » de la maladie :**

Un virus est constitué d'un acide nucléique (ARN ou ADN), qui est entouré d'une envoloppe protéique, **la capside.** L'ensemble acide nucléique et capside constitue la **nucléocapside.** Certains virus possèdent une **enveloppe lipoprotéique,** qui entoure la nucléocapside. La particule mature est appellée, **le virion.**

L'enveloppe virale se forme habituellement lorsque le virus sort des cellules infectées, par bourgeonnement. Elle dérive donc de la membrane cellulaire, mais la protéine cellulaire à l'endroit où sort le virus est en grande partie ou complètement remplacée par une protéine virale spécifique. Ce processus entraîne l'apparition de nouveaux antigènes dans la membrane cytoplasmique de la cellule infectée ou

l'incorporation de fragments de membrane cellulaire non modifiés dans l'enveloppe virale. Cet échange entre cellule cible et virus est d'une extrême importance pour ce qui nous occupe, car nous le verrons il permet d'expliquer certains mécanismes...

Les cellules cibles dans la sclérose multiple sont les oligodendrocytes, dont une partie du cytoplasme forme la gaine de myéline (cf anatomie pathologique)... Mais quel pourrait être le virus en cause et par quels mécanismes agirait-il ?

1°) **De quel virus s'agirait-il ?**

Nous avons vu que depuis que la nature infectieuse de la sclérose multiple est soupçonnée de nombreux agents ont été accusés. En considérant les tendances actuelles et les résultats signalés plus haut on peut retenir trois suspects.

a) Le virus de la rougeole, car les anticorps qui sont dirigés contre lui, sont ceux qui sont retrouvés le plus souvent et à des titres plus élevés dans la sclérose en plaques. De plus l'immunofluorescence a mis en évidence des IgM et des IgG antimorbilleuses dans le sang et le L.C.R. de certains polyscléreux (MILLAR et Coll., 1971,1973), la microscopie électronique a découvert des nucléoplasmides ressemblant à ce virus (FIELD, 1972); PRINEAS, 1972). Mais la preuve directe n'a pas été fournie, même si son isolement du cerveau a été annoncé (FIELD, 1972)... Enfin, la répartition géographique de la S.E.P. n'est pas comparable à celle de la rougeole, bien que tout ne soit pas connu sur cette dernière (BRODY).

b) Le parainfluenza type 1 dont la responsabilité est appuyée par les travaux de Ter MEULEN et KOPROWSKI et par la fréquence des infections respiratoires lors de l'enfance et de l'adolescence.

c) Le virus herpès simplex, qui possède un bon neurotropisme puisqu'il peut déterminer des paralysies chez l'animal (PLUMMER) et qu'il peut persister dans le cerveau.

Des immunoglobulines contre cet agent ont été mises en évidence par MILLAR et ses Collaborateurs. Enfin, son isolement du cerveau d'un malade a été annoncé par GUDNADOTTIR...

On pourrait aussi retenir la possibilité de mutation d'un virus ou d'un groupe de virus et fournir comme argument à l'appui de cette séduisante hypothèse, la fréquence avec laquelle on retrouve chez les polyscléreux une association avec des antigènes d'histocompatibilité (HLA) : HLA3 et HLA7 (JERSILD, 1973) (NAITO, 1973). En effet, les HLA sont suspectés agir comme des récepteurs de membrane des virus, ainsi une spécifité HLA donnée devrait réagir avec un virus mutant. On a donc évoqué la mutation du virus morbilleux (JERSILD), mais ce fait n'a pas été retenu en particulier par BERTRAMS et ses Collaborateurs, qui signalent certes une augmentation des HLA3 et HLA7 chez les polyscléreux, cependant les tests h'hémagglutination et d'inhibition vis à vis des anticorps de la rougeole chez les mêmes malades infirment les relations HLA-virus morbilleux. On peut aussi évoquer le fait que HLA3 et HLA7 sont liés à un gène qui gouverne la réaction immunitaire et qui détermine la réponse à un produit commun à toute infection virale du système nerveux central (MORRIS et Coll.)...

2°) **Par quels mécanismes ?**

Nous sommes ici aussi réduits à l'énnoncé de plusieurs hypothèses... Quoiqu'il en soit on supposera que tous les mécanismes évoqués seront suivis de phénomènes immunitaires : allergie propre au tissu corporel devenu antigène actif...

a) **La persistance d'un virus dans les cellules gliales :**

On sait que certains virus et en particulier les myxoviridiae seraient capables de persister soit sous forme incomplète, soit sous forme latente dans les cellules gliales. Ces virus, très longtemps tolérés par l'hôte, entraîneraient à la longue une multiplication virale incomplète mais suffisante pour déclencher des réactions immunitaires humorales et cellulaires. Ces réactions immunologiques se dirige-

raient contre les cellules infectées, expliquant l'apparition de deux types d'anticorps (spécifiques du virus et spécifiques des produits de dégradation du système nerveux) et aboutissant à la destruction cellulaire : les premiers signes cliniques vont apparaître que lorsqu'un certain nombre de cellules seront lésées. Cette yhpothèse expliquerait la longue période de latence de la maladie et son évolution quasi constamment chronique. Les formes aiguës seraient l'apanage des sujets immunodéficients. A l'appui de cette hypothèse on peut évoquer la présence, dans certains cas, d'inclusions éosinophiles dans les cellules cérébrales (FIELD et PRINEAS) et la mise en évidence d'IgM témoignant d'une stimulation antigénique continue (MILLAR, 1971).

b) **L'incorporation d'un antigène myélinique dans l'enveloppe d'un virus :**

Ce mécanisme fort possible rendrait aussi compte de l'apparition de deux types d'anticorps. Pour ISACSON l'incorporation de la membrane de l'oligodendrocyte dans l'enveloppe virale serait à l'origine de la sensibisation de l'hôte a la myéline et induirait une allergie. Cependant on ne sait pas encore si la partie du cytoplasme des oligodendrocytes qui forme la myéline possède en commun avec l'autre portion de la cellule les mêmes propriétés chimiques et antigéniques.

c) Nous avons déjà discuté des problèmes **d'antigénicité croisée** virus-myéline et de la **sensibilisation des lymphocytes au F.E. sous l'action de certains virus.**

d) **Modification du code génétique :**

La pénétration d'un virus dans une cellule nerveuse entraînerait la modification du code génétique et la formation de protéines étrangères à l'organisme à l'origine du déclenchement des réactions immunitaires. Ces virus auraient le même comportement que les virus oncogènes de certains cancers. Nous rappellerons à ce sujet que le virus responsable de la « visnie », cette affection du mouton très voisine de la S.E.P., est un virus dont l'ultrastructure est très proche de celle des virus oncogènes.

e) **Sclérose en plaques : maladie en deux phases** (SCHULER).

On peut aussi supposer que le virus détermine des foyers de destruction localisés, mais suffisants pour mettre en circulation des protéines de structure de la myéline et notamment la protéine basique « non connue » des lymphocytes. Au bout d'un certain temps il se constituerait des anticorps démyélinisants dans le système immunologique général. Cette hypothèse évoque la notion de « seuil critique » pour lequel un antigène est capable de provoquer une activation des réactions immunitaires. Ces faits suggèrent l'évolution de la maladie en deux temps.

a) La première période correspond à la réaction de l'organisme contre l'agent causal, en l'occurence un virus. C'est la synthèse d'anticorps protecteurs. Elle correspondrait sur le plan clinique aux cinq premières années d'évolution, où il existe dans le L.C.R. une synthèse intermittente d'immunoglobulines, manifestement en bonne corrélation avec une réaction lymphocytaire. Cette réaction immunitaire est liée à un processus d'aggravation et elle a tendance à s'effacer dès la régression des symptômes (entre deux poussées). Il existe à ce stade aucun signe évoquant l'altératération de la barrière hémo-méningée.

b) La seconde période, qui se situerait au-delà de cinq années d'évolution, se caractériserait par la synthèse d'anticorps démyélinisants. Les anticorps sériques n'ont jamais été constatés chez les malades « récents ». On constate de plus chez les malades « anciens » la disparition de toute pléiocytose locale et la permanence de l'hypergammaglobulinorachie, même entre les poussées. Il existe aussi une hyperalbuminorachie qui témoignerait en faveur de l'altération de la barrière sang-cerveau.

Bien que rien encore ne permette d'adopter cette chronologie, elle n'en demeure pas moins d'un grande importance pour les investigations futures.

II. — Après l'agression virale initiale, qui entraîne la mise en circulation de produits de dégradation du sys-

tème nerveux central « inconnus » des cellules immunocompétentes la sclérose en plaques devient une maladie auto-entretenue :

Les réactions immunitaires dans la sclérose multiple sont bien présentes, elles se dirigent contre le tissu nerveux. Mais de nombreux points restent obscurs sur ces mécanismes immunitaires, en particulier la nature exacte de l'antigène ou des antigènes libérés par une éventuelle agression virale, le lieu de formation de ces anticorps et l apart respective des T.L. et des B.L. dans la démyélinisation...

1°) **Nature de l'antigène :**

L'antigène qui interviendrait dans la S.E.P. n'a pas encore été définitivement isolé, ni déterminé... Il n'est pas improbable que plusieurs antigènes soient en cause : larges complexe contenant des déterminants antigéniques peptidiques encéphalotigènes de la protéine basique, selon LUMSDEN. Cette antigénicité serait de toute façon différente de celle de l'encéphalomyélite expérimentale.

2°) **Lieu de formation des anticorps et rôles de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale :**

a) Synthèse locale : Selon TOURTELOTTE, au cours de la sclérose en plaques, le système nerveux se comporte comme un organe auto-destructeur, qui développe lui-même sa propre agression immunopathologique en de multiple foyers. Certaines plaques de sclérose peuvent synthétiser des anticorps et sans doute sensibiliser les cellules immunologiques à la myéline. Il y aurait libération d'un antigène soumis localement à l'action des macrophages, cet antigène sensibilise des lymphocytes qui synthétisent des anticorps myélinotoxiques et la maladie progresserait par extension locale et régionale (dans le L.R.C. comme de véritables « métastases immunologiques »). A l'appui de cette hypothèse TOURTELOTTE évoque la corrélation qui existe entre le taux des IgG et l'importance de la démyélinisation, et l'absence de signes certains de la barrière hémato-céphalique. Cette théorie est soutenue aussi par SIMPSON et PARKER.

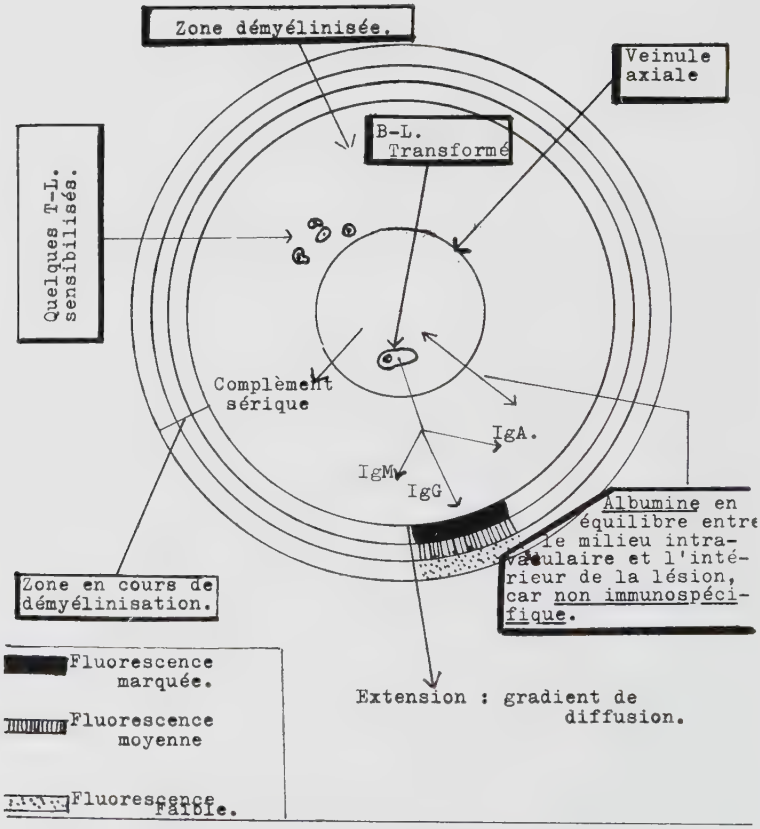
b) Théorie de LUMSDEN : Synthèse extraneurale.

L'Auteur réfute l'explication précédente, à la suite de constatations faites en immunofluorescence, par les arguments suivants : La présence à la périphérie des plaques d'immunoglobulines (IgG surtout, quelques traces d'IgM et très peu d'IgA) et la fixation sur les mêmes structures auxquelles ces anticorps sont attachés du complément sérique. Or, il est difficilement concevable que le complément soit synthétisé par les constituants cellulaires du tissu de la plaque, ou par les constituants du tissu cérébral.

De plus, il évoque un mécanisme possible dans le déroulement de la démyélinisation. Ce mécanisme, fort séduisant, est en partie basé sur la fréquence avec laquelle on retrouve une veinule axiale. Il semble que ces immunoglobulines, synthétisées dans le système immunologique systématique (général), diffusent du centre de la plaque vers la périphérie, après être passées à travers les parois de la veinule. Ceci est dû à l'immunospécificité qui existe entre ces anticorps et la myéline, cette attirance est appuyée par le fait que l'albumine non immunospécifique reste en équilibre entre le sérum intravasculaire et l'intérieur de la plaque. De plus, l'immunofluorescence à la périphérie des plaques est plus intense dans la partie interne, suggérant l'existence d'un gradient de diffusion. Les immunoglobulines solubles au centre, précipitent à la périphérie par formation de complexes immunologiques : myéline, immunoglobulines et complément sérique.

Le rôle des lymphocytes sensibles serait accessoire et dépendrait d'un « rappel immunologique » dû à la libération de fragments myéliniques non fixés aux immunoglobulines. Il existe en effet très peu de lymphocytes dans les plaques de sclérose. Ces cellules sur les préparations histologiques ordinaires et sur celles soumises à l'immunofluorescence sont situées au centre de la plaque autour de la veinule centrale, elles sont bien moins nombreuses que dans les lésions de l'E.A.E., où le rôle de l'immunité cellulaire est prédominant.

Il est donc fort possible que les T.L. aient un rôle se-



Phénomène d'extension de la plage de démyélinisation selon la conception de LUMSDEN : conclusions tirées à la suite d'observations en immunofluorescence.

" IMMUNOGÉNÈSE DE LA PLAQUE DE SCLÉROSE"(LUMSDEN).

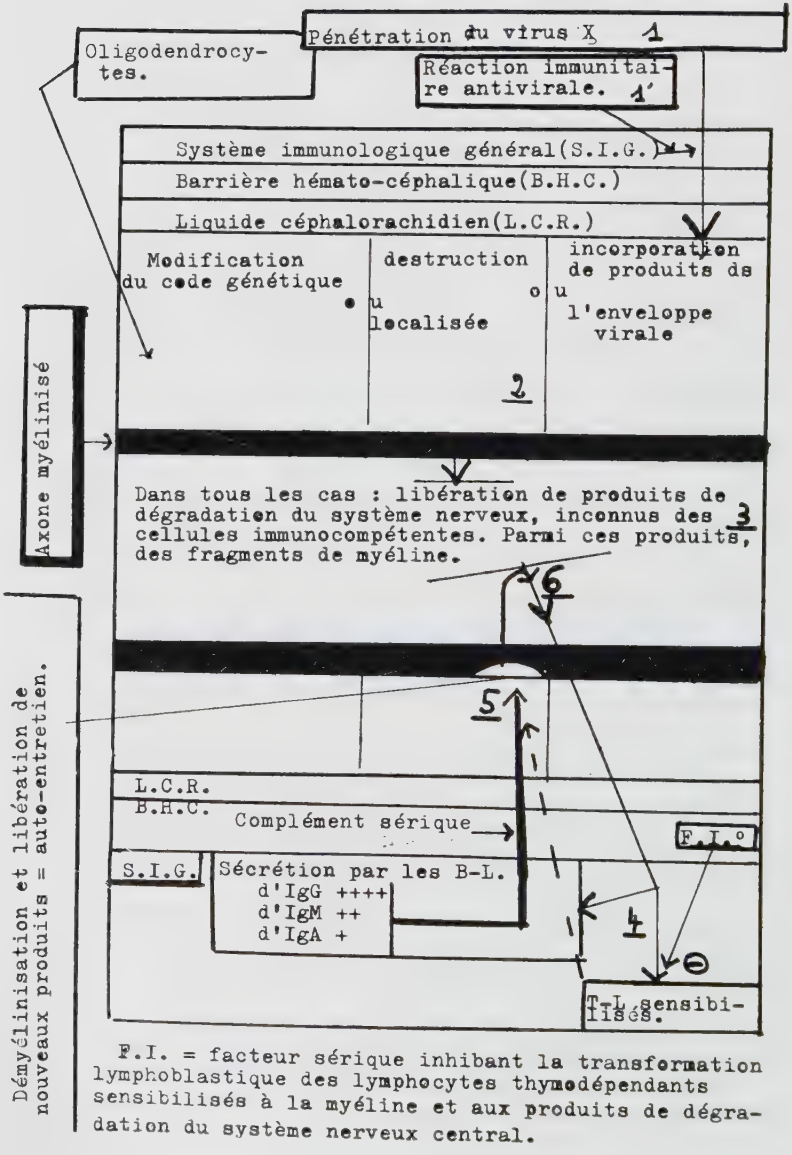
condaire, car on sait que leur nombre est très réduit dans la sclérose multiple et qu'ils peuvent être déprimés par un facteur sérique, la primauté revenant à une substance sérique myélinotoxique sécrétée par les B.L. transformés. Et les effets cytotoxiques des lymphocytes sensibilisés ? N'oublions pas qu'il s'agit là d'une constatation faite « in vitro », les mécanismes immunitaires ! « in vivo » sont très certainement bien plus complexes...

CONCLUSCION (cf schéma)

Dans un premier temps un virus X pénètre dans l'organisme, le système immunologique général répond directement à cette agression infectieuse. Puis, pour des raisons encore obscures, l'agent causal franchit la barrière hématocéphalique où nous retiendrons que les trois mécanismes d'actions indiqués sur le schéma; dans tous les cas des substances cérébrales sont libérées et tout particulièrement de la myéline, ces produits repassent dans la circulation générale et déterminent l'apparition de réactions immunitaires, car inconnues jusqu'à lors des cellules immunocompétentes, il y a sensibilisation de ces dernières. Puis les processus immunitaires suivent leurs cours normaux : de nouveaux fragments en contacts avec les cellules sensibilisées entraînent la formation d'anticorps et la mise en route de T.L. toxiques. La démyélinisation suit ensuite avec libération d'autres substances et les mécanismes s'auto-entretiennent pendant un certain temps : celui de la poussée...

BIBLIOGRAPHIES :

19 - 25 - 57 - 71 - 73 - 74 - 82 - 103 - 107 - 109 - 131 - 135 - 144 - 152 155 - 163.



F.I. = facteur sérique inhibant la transformation lymphoblastique des lymphocytes thymodépendants sensibilisés à la myéline et aux produits de dégradation du système nerveux central.

TRAITEMENT

Les incertitudes pathogéniques laissent entrevoir les difficultés des thérapeutiques, dans cette maladie, où l'alternance irrégulière de poussées et de rémissions, ne nous permet pas d'en prévoir le cours évolutif. Chaque fois qu'une sclérose en plaques est suspectée, la même inquiétude renaît dans l'esprit du clinicien, car la seule attitude possible est la **défensive.** La surveillance constante du malade entre deux poussées s'impose alors pour découvrir le moindre signe d'une nouvelle attaque et mettre en œuvre les moyens qui permettront de limiter les dégâts. Parmi ces moyens, si certains ont déjà prouvé leur action sur la poussée, l'appréciation de l'efficacité des autres se heurte à de nombreuses difficultés, en particulier au fait que chaque poussée est suivie d'une rémission spontanée.

Il est actuellement impossible d'instituer chez le polyscléreux une thérapeutique préventive sans courir certains risques (accidents de la corticothérapie au long cours); la seule issue est donc l'installation en périodes actives de mesures symptômatiques, itératives et plus ou moins protectrices... De plus, les difficultés diagnostiques, pronostiques et méthodologiques sont autant d'obstacles à surmonter pour apprécier l'efficacité d'un traitement nouveau.

I. — LES DIFFICULTES :

1°) Les difficultés diagnostiques :

Les critères classiques qui permettent d'évoquer la possibilité ou la probabilité d'une sclérose multiple sont :

— la survenue, chez un sujet jeune, de troubles neurologiques, qui régressent spontanément
— l'évolution par poussées
— la présence d'une hypergammaglobulinorachie
— la négativité des examens complémentaires appuyant la présence d'une autre neuropathie.

En réalité tous ou un certain nombre de ces caractères peuvent manquer, c'est le cas de certaines formes d'évolution atypiques... Le diagnostic de « sclérose en plaques » est non seulement le plus lourd mais aussi le plus difficile à porter de la neuropathologie, n'importe quelle manifestation neurologique peut signer le début de l'affection. Pour palier à ces difficultés Mac ALPINE a proposé la classification suivante :

— sclérose en plaques possible
— sclérose en plaques probable
— sclérose en plaques certaine.

a) Classification diagnostique de Mac ALPINE :

1°) La S.E.P. est possible, il s'agit d'un diagnostic d'élimination chez un malade présentant une symptômatologie évocatrice mais sans dissémination dans le temps et dans l'espace. Le clinicien ne possède pas un recul suffisant et n'a trouvé aucune étiologie aux symptômes. La possibilité de S.E.P. est ici basée sur des critères positifs et sur des éléments négatifs.

Les critères positifs : les symptômes évocateurs peuvent être par ordre de fréquence :

— Troubles moteur (50 % des cas) d'un ou de plusieurs membres. Il s'agit souvent d'un tableau de paraparésie spasmodique, parfois d'aspect de myélite transverse...
— Névrite optique rétrobulbaire (40 %)
— Paresthésies (35 %)
— Démarche cérébelleuse (13 %)
— Diplopie (12 %)
— Vertiges (12 %)
— Troublesmictionnels (5 %)
— Autres troubles (moins de 5 %).

Les caractères négatifs : diagnostic différentiel.

a) Devant une névrite optique rétrobulbaire aiguë on éliminera une origine générale (encéphalite épidémique, maladie infectieuse aiguë virale, œdème primitif du nerf optique), une origine focale(sinusienne ou dentaire), une origine héréditaire (névrite optique aiguë héréditaire de LEBER).

b) Devant une névrite optique chronique, on écartera une étiologie toxique (tabac, alcool, stupéfiants...), une cause tumorale (compression tumorale du nerf optique à symptômatoolgie névritique...).

c) Lors d'une forme spinale pure, chez un sujet jeune on pensera à une compression médullaire, en particulier une hernie discale cervicale, et chez un sujet âgé il conviendra d'évoquer,une myélopathie vasculaire, une myélopathie cervicothoracique, une sclérose combinée ou une maladie de Charcot... Il faut noter ici l'intérêt des investigations complémentaires : artériographie médullaire, myélographie, étude manométrique du L.C.R.

d) Les formes spinales avec troubles cérébraux peuvent évoquer une dégérescence spino-cérébelleuse.

e) Les troublesmictionnels et génitaux devront faire l'objet d'une recherche, outre les causes précédentes, d'une dysplasie lombo-sacrée.

f) Les signes d'atteinte du tronc cérébral doivent faire écarter par la myélographie une malformation d'Arnold-Chiari ou une tumeur solide, anévrismale ou angiomateuse de la fosse postérieure.

g) Les formes aiguës posent les problèmes des encéphalites aiguës disséminées, de névraxite, de la neuromyélite optique de DEVIC...

Le problème est souvent simplifié par la mise en évidence d'une hypergammaglobulinorachie (70 à 80 % des cas) associée ou non à une lymphocytose du L.R.C. (plus de 5 à 6 cellules/mm^3) ou par la découverte d'une distribution oligoglonale de plus de deux gammas (rappelons que les

chances de S.E.P. sont plus grandes si cette D.O. est isolée, que si elle est associée à une hypergammaglobulinorachie...).

2°) La sclérose en plaques est probable dans les cas de formes à évolution classique (formes communes) et dans certaines formes progressives : cf plus loin...

3°) La sclérose en plaques est certaine, car confirmée par l'examen anatomopathologique, ou par l'association d'un faisceau d'arguments tels que les paramètres biochimiques du L.R.C., la dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace chez un sujet jeune et l'élimination des causes citées dans le paragraphe précédent.

b) Classification évolutive :

Les critères évolutifs sont des arguments de poids dans le diagnostic, mais certaines formes cliniques peuvent être trompeuses.

1°) Le diagnostic est plus aisé si la maladie évolue par poussées, réalisant l'aspect classique des formes dites **communes**, qui peuvent être bénignes, graves ou moyennes.

— **Les formes bénignes** (20 % des cas de S.E.P.) sont caractérisées par un début précoce (avant l'âge de 35 ans), le plus souvent monosymptômatique (atteinte d'un nerf crânien, trouble vertigineux ou troubles sensitifs sont les manifestations les plus fréquentes). Les poussées sont espacées et peu nombreuses durant la vie du malade, n'entravant pas l'intégration sociale et les activités professionnelles. Beaucoup de ces formes doivent en fait passer inaperçues, ce qui fausse les statistiques globales sur la maladie.

— **Les formes graves** (5 %) avec des poussées très rapprochées et fréquentes qui laissent subsister de lourdes séquelles et qui conduisent rapidement à l'état grabataire et au décès (avant la cinquième année d'évolution).

— **Les formes moyennes** sont les plus fréquentes (65 %). Elles aboutissent à des troubles irréversibles entre

5 à 10 ans d'évolution. Les poussées évoluent à un rythme d'environ une tous les deux ans, au maximum une chaque année. La mort survient au-delà de la cinquième année d'évolution.

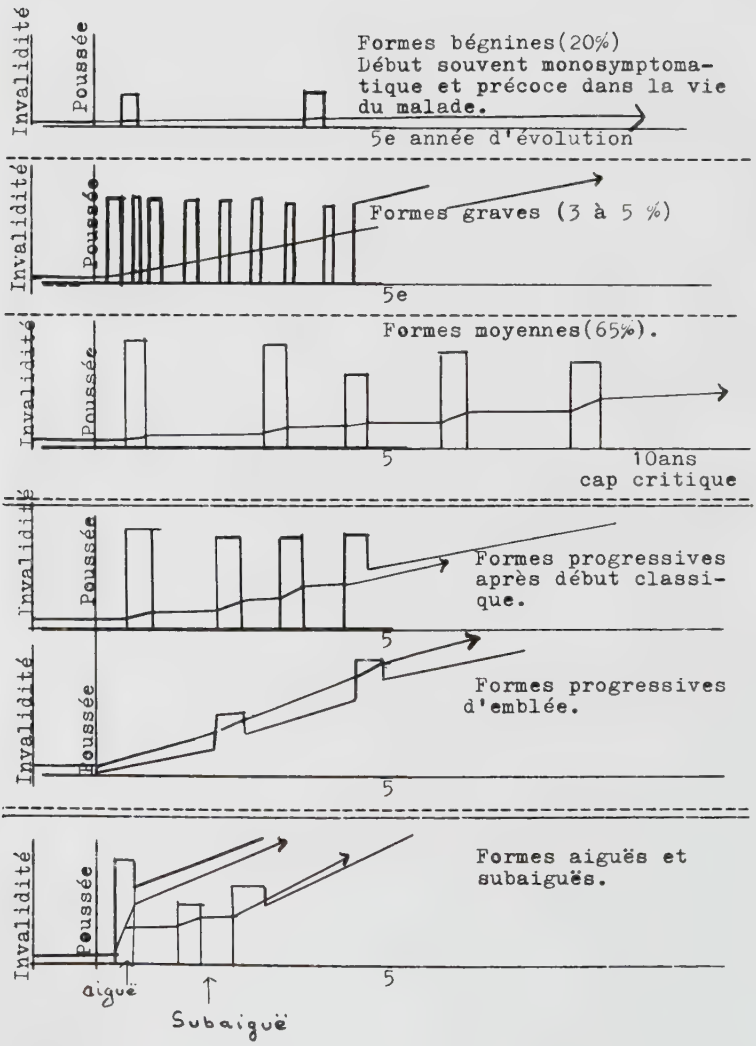
2°) L'évolution de la maladie peut être atypique dans 10 à 15 % des cas :

— Les formes progressives (8 à 10 %) sont, tantôt rapidement reconnues, soit parce qu'elles font suite à une évolution classique, soit parce qu'elles sont confirmées par l'anlyse du L.C.R., tantôt elles nécessitent plusieurs investigations, car elles sont progressives d'emblée, avec une symptômatologie traînante et sans cesse croissante sans période de rémission malgré les corticoïdes. Ces formes progressives surviennent tardivement entre 35 et 40 ans. Les malades sont rapidement grabataires et la mort survient souvent au cours des cinq premières années d'évolution, ce sont donc dans la grande majorité des cas des formes graves, très souvent corticorésistantes.

— Les formes aiguës au subaiguës sont aussi des formes graves, rapidement invalidantes, mais heureusement rares (2 à 5 %). Aiguës, en une seule poussée avec agravation subite, le diagnostic est post-mortem. Subaiguës, se caractérisant par la succession rapprochée de 2 à 4 poussées avec importantes séquelles et agravation subite et fatale, comme dans les formes aiguës, par troubles des fonctions vitales du bulbe...

Il est donc difficile d'affirmer avec certitude le diagnostic de S.E.P., et beaucoup de dossiers étiquetés « sclérose en plaques » ne méritent pas ce diagnostic. Et si l'on ajoute à cela le fait que beaucoup de cas passent inaperçus, on comprend les difficultés de faire des statistiques dans cette affection et le rôle difficile des épidémiologistes...

Nous retiendrons cependant que 90 % des S.E.P. évoluent par poussées, 70 à 80 % se caractérisent par une élévation des gammaglobulines durant les phases actives (du moins au début : cf hypothèse de SCHULLER = étude synthétique) et 20 % des formes sont bénignes.


Invalidité
Poussée
Formes bégnines(20%)
Début souvent monosymptomatique et précoce dans la vie du malade.
5e année d'évolution
Invalidité
Poussée
Formes graves (3 à 5 %)
5e
Invalidité
Poussée
Formes moyennes(65%).
5
10ans
cap critique
Invalidité
Poussée
Formes progressives après début classique.
5
Invalidité
Poussée
Formes progressives d'emblée.
5
Invalidité
Poussée
Formes aiguës et subaiguës.
aiguë
Subaiguë
5

2°) **Les difficultés pronostiques :**

Le cours évolutif de la S.E.P. est imprésible chez un même malade et d'un malade à l'autre. Ceci constitue un des obstacles majeur dans l'appréciation de l'efficacité d'un traitement.

a) D'un malade à l'autre, on peut certes se baser sur certains critères qui permettent de prévoir l'évolution, tels

— plus le début est tardif, plus la maladie sera rapidement évolutive

— plus riche sera la symptômatologie de la poussée inaugurale — surtout si elle comporte des troubles moteurs — et plus rapprochées seront les poussées ultérieures, plus graves sera la maladie et plus proche sera la phase progressive.

— l'étape des 10 ans, dans les formes communes de moyenne intensité, représente un véritable cap évolutif qui, s'il est franchi sans trouble sévère, peut laisser espérer, à partir de cette étape, un pronostic ultérieur favorable.

N. B. : L'incidence des thérapeutiques sur l'évolution de la maladie a pu être entrevue dans certaines formes à poussées multiples, où l'installation de la corticothérapie au long cours pendant plurieurs années a permis de juguler les poussées. Mais au prix de quels risques ?...

b) Chez un même malade l'évaluation du pronostic est impossible au début, incertain en cours d'évolution. On se heurte, entre autre, aux difficultés d'interprétation de la poussée qui est souvent confondue avec une excarcerbation temporaire.

— La poussée est caractérisée par l'apparition de signes nouveaux, signant l'existence de plaques récentes. Elle dure, si elle ne subit pas l'influence des corticoïdes, plusieurs semaines et est suivie de séquelles plus ou moins lourdes.

— Une excarcerbation temporaire est l'exagération ou la réapparition passagère d'un symptôme ancien, pendant

quelques heures ou quelques jours. Elle survient souvent à l'occasion d'un stress émotif, d'une affection intercurrente, d'un surmenage... Elle peut tenir du « subjectif » (douleurs, paresthésies).

Il faut savoir que les critères essentiels de la poussée **sont bien souvent d'odre biologique...** Et que dans tous les cas, une sclérose multiple qui a débuté de façon classique et dont on a évalué le pronostic avec assez d'optimisme peut rapidement s'aggraver à l'occasion d'une poussée inhabituellement forte...

3°) **Les dfificultés méthodologiques :**

Pour affirmer l'action favorable d'un produit sur le cours évolutif de l'affection, il faudrait disposer d'un nombre suffisant de polyscléreux (200 à 300), suivis sur de longues périodes (au moins deux ans, car la fréquence moyenne des poussées est de 0,5 par an). De telles recherches supposent la collaboration étroite de plusieurs centres, de préférence dans un même pays, car l'histoire naturelle de la maladie semble différer selon la latitude.

Il est donc d'ores et déjà bien entendu que nos expérimentations ne peuvent amener à l'heure actuelle de conclusions positives... Nous nous bornerons à la présentation de la drogue et à la mise en évidence de quelques constatations cliniques et biologiques parmi le petit nombre de sujets qui ont bénéficié de ce produit...

II. — LES MOYENS THERAPEUTIQUES :

L'histoire du traitement de la sclérose en plaques est passée par de nombreuses périodes d'espoir : on avait cru à l'efficacité d'un vaccin préparé à partir d'un virus ressemblant au virus rabique (MARGOULIS-CHOULBADZE), ce fut un échec, les partisans de la théorie rickttésienne utilisèrent les antibiotiques à fortes doses (tétracyclines et chloramphénicol), etc... En attendant, peut-être la mise au point d'un « vaccin » si l'agent causal est découvert, on ne peut actuellement que diminuer les troubles secondaires aux lésions nerveuses (traitement symptômatique) et agir

sur les phénomènes inflammatoires et immunitaires (thérapeutique à visée physiopathologique).

1°) **Le traitement symptômatique :**

a) Les thérapeutiques classiques, adjuvantes ont l'avantage d'une inocuité certaine, ce qui n'est pas négligeable dans une maladie chronique, où elles permettent de combler les « vides ».

— **La vitaminothérapie B** (B1, B6, B12) possède un effet stimulant. On peut employer d'HYDROXOCOBALAMINE en injections intra-musculaires (1000 à 5000 gammas) par séries de 10 à 15 injections à raison d'une injection quotidienne, et les vitamines B1 et B6 par os.

— **La triphosadénine** (STRIADYNE°) par voie buccale ou parentérale.

— **La monophosadénine** (ADENYL°).

— **L'acide uridine triphosphorique** (UTEPLEX°) par voie intramusculaire...

b) Les traitements symptômatiques ont pour effet de lutter contre les troubles secondaires aux lésions nerveuses, parmi ces manifestations gênantes pour le malade l'hypertonie est la plus imporante.

— **Lutte contre l'hypertonie :** L'hypertonie dans la sclérose en plaques est de type pyramidal, rapidement gênante et caractérisée par la présence de paroxysmes. Elle se manifeste par une spasticité due à l'exagération des réflexes monosynaptiques d'allongement et par une contracture en flexion traduisant l'exagération des réflexes polysynaptiques à point de départ cutané.

* Le réflexe monosynaptique est la contraction d'un muscle résultant de son propre allongement. Les récepteurs qui sont à son origine sont les terminaisons nerveuses primaires des fuseaux neuro-musculaires. Les voies de conduction afférentes sont les fibres Ia. Ces fibres présentent des connections directes monosynaptiques avec les motoneurones par l'intermédiaire de collatérales sensitivo-motrices.

Les motoneurones alpha activés par les fibres Ia d'un muscle donné sont les motoneurones qui inervent ce muscle.

* Les réflexes palysynaptiques sont d'organisation plus complexes, faisant intervenir de mlutiples connections.

Le traitement de cette hypertonie a posé de multiples problèmes, car elle résistait souvent aux décontracturants classiques (DECONTRACTYL°, TRANCOPAL°, FLEXARTAL°...) Le VALIUM° est peu utilisé en raison de la somnolence qu'il entraîne. De nos jours les dérivés de **l'acide gamma amino butyrique** donnent des résultats intéressants; leurs propriétés inhibitrices au niveau de nombreuses transmissions synaptiques sont bien connues.

Le LIORESAL° est un dérivé de l'acide gamma amino butyrique par adjonction d'un radical parachlorophenyl en position béta, rendu liposoluble il peut franchir la barrière hémo-cérébrale lorsqu'il est administré par voie générale. Il déprime à la fois les réflexes mone et polysynaptiques. Le Liorésal° se présente sous la forme de comprimés sécâbles dosés à 10 mg. Il est donc administré par voie orale, en trois prises réparties dans la journée. Il est préférable de donner le médicament à des doses croissantes... Les résulttas obtenus avec le Liorésal° sont dans l'ensemble très satisfaisants. 85 % de bons résultats pour POLACEK et SCHUPPEN, réduction des contractures en triple fléxion pour CASTAIGNE et Coll. dans trois cas de S.E.P. et effet supérieur au Valium° constaté par Ch. KETELAER et P. KETELAER.

Les effets secondaires de ce dérivé de l'acide gamma amino butyrique sont relativement rares et en général parallèles au pic d'efficacité. On peut rencontrer :

— des troubles digestifs : diarrhées, nausées (7 cas sur 26 pour CASTAIGNE), vomissements, gastralgies, inapéttence.

— très rarement des réactions cutanées (1/400 pour POLACEK)

— syndrome dépressif

— lassitude et abattement

— collapsus (1/400 pour POLOCEK)

— vertiges

— malaise général, diplotie transitoire...

Il n'y a jamais de diminution de la force musculaire, mais dans les cas de paralysie spastique avec ataxie, la spasticité peut occasionnellement constituer une sorte de béquille facilitant la marche et la station debout. Si la spasticité disparaît l'ataxie s'en trouve relativement aggravée C'est ce qu'ont observé CASTAIGNE et ses Collègues chez trois de leurs malades. On parvient cependant à supprimer ces troubles rapidement et aisément en diminuant la posologie. Les expériences thérapeutiques montrent en fait que cette posologie doit être adaptée à chaque malade et à chaque type d'hypertonie, d'où l'intérêt des posologies croissantes. POLACEK et Coll. sont ainsi arrivés chez certains sujets à des doses de 150 mg/jour, alors que d'autres malades répondaient aux doses de 3 comprimés quotidiens...

— **Les autres troubles :**

* Les manifestations paroxystiques (crise tonique, dysarthrie passagère, diplopie paroxystique...) et les douleurs répondent bien à la **carbomazépine** (TEGRETOL°)

* Les accès dépressifs sont redevables de drogues telles que le TOFRANIL°, LAROXYL°, etc...

* Enfin, la rééducation est valable que si elle est itérative (séries de 1 à 2 mois).

2°) **Les thérapeutiques à visée pathogénique :**

Elles découlent de la mise en évidence de phénomènes inflammatoires et de réactions immunitaires. Leur utilisation n'est pas dénuée de risques... Le schéma thérapeutique diffère selon qu'il s'agit d'une poussée ou d'une période de rémission.

a) Lors de la poussée :

La corticotherapie est indispensable : « Je tiens pour certain que la corticatherapie a une activite sur les poussees de la sclerose en plaques : elle les raccourcit.» (LHERMITTE F.).

* L'A.C.T.H. de synthèse (SYNACTENE®) est utilise de preference aux corticoides. Il possède de plus d'énormes avantages par rapport aux A.C.T.H. d'extraction utilises auparavant. La suppression des quinze derniers acides amines de la chaine d'A.C.T.H. naturelle et la disparition des proteines parasites diminuent dans des proportions considérables les risques de choc protéique. Le produit très bien tolere par l'homme, même dans les cas d'allergie à l'A.C.T.H. Les 24 premiers acides aminés de la chaine d'A.C.T.H. reconstitues par synthèse possèdent la quasi totalité des proprietes de la molecule d'A.C.T.H. naturelle. Le synacthène possède dans l'ensemble un effet corticostimulant constant tant chez l'homme que chez l'animal. Son action est avant tout anti-inflammatoire, il diminue l'œdème de la substance blanche lors de la poussée, et pour certains il freinerait ou annulerait les réactions immunitaires responsables des lesions de démyelinisation. Le synactène existe sous deux formes : la forme simple et la forme retard.

— La forme simple, immédiate, est utilisée par voie veineuse dans un véhicule glucosé. Cette voie est préférable, à raison de deux ampoules de 0,25 mg par jour pendant une durée d'au moins un mois.

— La forme retard, strictement intra-musculaire, est habituellement utilisée en relais de la précédente à raison de deux à trois injections par semaine, pendant plusieurs semaines, puis réduction progressive...

Toutesles autres variétés de corticoïdes peuvent être employees, mais on a plus souvent recours à la bétaméthasone (BETNESOL®), la méthyl-prednisolone (MEDROL®, DEPO MEDROL®) la triamconolone (KENACORT®), la déxaméthasone (DECADRON®, DECTANCYL®), la prednisone (CORTENCYL®). Ces corticoïdes peuvent être administrés per os au

début lorsque la voie veineuse est impossible à des doses de 30 à 50 mg par jour pendant un mois, puis diminution progressive. La voie intrarachidienne est très discutée, utile pour certain notament lors des risques de lésions bulbaires, elle ne se justifie pas pour d'autres non seulement parce qu'elle expose au risque sceptique, mais encore parce qu'il n'est pas prouvé qu'on puisse atteindre les lésions en plein parenchyme en injectant un produit par voie sous-arachnoïdienne.

L'emploi des corticoïdes nécessite évidemment les précautions classiques, recherche d'un diabète et d'antécédents digestifs, dépistage d'une tuberculose évolutive ou quiescente qui nécessiterait une couverture antibiotique spécifique, la recherche d'antécédents psychiatriques, la prescription d'un régime désodé strict ou standard selon le produit utilisé et la compensation des pertes potassiques, la prescription de calcium...

N. B. : Les immunosuppresseurs sont utilisés par certains dans les cas de poussées corticorésistantes. On peut employer l'ENDOXAN° en I.V. (200 mg par injection) pendant 15 à 18 jours (NICK et Coll.).

b) Le traitement de fond :

Aucun argument sérieux ne jusitife l'utilisation d'une corticathérapie prolongée. Il est inutile dans une maladie chronique et invalidante d'ajouter des risques d'ostéoporose, d'accidents digestifs ou infectieux, d'hypercoticisme, de corticodépendance...

Quant aux immunosuppresseurs, ils n'ont pas répondu aux espoirs escomptés, car ils sont aussi dangereux. C'est ainsi que les moutardes d'azote ont été abandonnées en raison des dangers sérieux des traitements prolongés.

— La cyclophosphamide (ENDOXAN°) n'a pas reçu la preuve certaine de son efficacité. Malgré l'affirmation de LEJART, « après deux ans de pratique et sur un total de trente malades, la cyclophosphamide semble capable de stopper le cours évolutif de la maladie dans des conditions bien particulières et dans certains cas il paraît apporter une

amélioration symptômatique particulière », de nombreux Auteurs ont fait connaître leur déception (DEREUX, CENDROWSKI).

— Le chlorambucil (CHLORAMINOUHENE°) est un produit plus maniable, donné à des doses de 4 à 8 mg par jour. Pour DEREUX et Coll.il semble capable, dans certains cas, de freiner les processus démyélinisants.

— L'aziathropine (IMUREL°) est donné à la dose de 3 mg/kg/jour,ma is pour beaucoup d'Auteurs son action est douteuse (CENDROWSKI, SWINBURN).

Ces anti-dépresseurs classiques ont donc un effet incertain et exigent la surveillance constante de la formule sanguine. L'interruption du traitement est indispensable dès l'apparition d'une leucopénie. « Il n'est pas impossible cependant — les greffes d'organes le laissent supposer — que les immunosupresseurs associés à la corticothérapie, renforcent l'action de celle-ci, même quand ils sont utilisés à des doses non toxiques. Mais la preuve n'est pas encore faite aujourd'hui » (F. LHERMITTE).

On a aussi fondé de grands espoirs sur le sérum antilymphocytaire, mais sa toxicité — plaquéttaire en particulier — a fait interrompre les expériences initiales (F. LHERMITTE). Actuellement de nouvelles études sont en cours dans le service du Professeur LHERMITTE depuis 1972, dans des conditions rigoureuses de surveillance biologiques, et sur des formes graves de la maladie, il est encore trop tôt pour conclure...

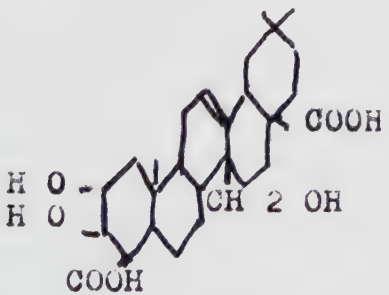
On voit donc que le traitement à visée physiopathologique de la sclérose multiple est très difficile en raison de la toxicité des drogues employées, c'est pour cette raison que nous sommes intéressés à un nouveau produit à activité immunosuppressive lente : LA SENEGENINE (S.L.H.)..

BIBLIOGRAPHIES :

4 - 30 - 31 - 34 - 35 - 36 - 47 - 63 - 87 - 113 - 114 - 122 - 129 - 131 - 134 144 - 151.

INTRODUCTION SUR L'UTILISATION D'UNE NOUVELLE DROGUE A ACTIVITE IMMUNOSUPPRESSIVE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES LA SINEGENINE (S.L.H.)

La Sénégénine dérive de la racine de Securidaca Longepedonculata, polygacée de la savane, par hydrolyse. C'est un acide alcool polyterfénique de formule C 30 H 46 0 7 = 518. Elle fait donc partie du groupe des dérivés cycliques (cf. formule schématique) à fonction acide, dont sont issus de nombreux anti-inflammatoires (indométacine, tanderyl, acyde niflumique).



Elle se présente sous forme d'une poudre blanche amorphe,insoluble dans l'eau et les solutions acides, mais soluble dans les solutions alcalines, dont la bile. C'est donc un produit entérosoluble, ce qui explique sa parfaite tolérance digestive.

N. B. : La Sénégénine, présentée en capsules de 100 mg, a été fournie par la COOPERATIVE DE RECHERCHE THERAPEUTIQUE, 271, avenue de Grande-Bretagne - 31 - TOULOUSE.

I. — **Pharmacologie :**

La Sénégénine est sans action sur les lignées érythrocytaires et granulocytaires, mais possède un effet dépressif sur la lignée lymphoïde. Elle entraîne en effet une diminution de 50 % des lymphocytes circulants 20 jours après l'injection à des lapins d'une dose unique de 1 mg/kg et un appauvrissement du thymus en thymocytes chez le rat. Cette action anti-lymphocytaire est mise en évidence « in vitro » par l'inhibition du test de transformation lymphoblastique.

Les lymphocytes du même donneur sont mis en culture dans quatre tubes contenant respectivement dans 1 cc de milieu de culture :

Tube 1 : Une goutte de phytohémagglutinine (PHA), solution standard diluée à 1/10

Tube 2 : Une goutte de Sénégénine (SLH), solution à 0,1 % (dilution finale = 1/20 000)

Tube 3 : Une goutte de PHA à 1/10 et une goutte de SLH à 0,1 %

Tube 4 : Une goutte de PHA 1/10 et une goutte de SLH à 0,02 % (dilution finale = 1/100 000).

Après quatre jours de culture, on constate que tous les tubes contiennent une culture lymphocytaire riche, signant l'absence d'effet cytolytique de la drogue. Et comme le montre le tableau, la Sénégénine s'oppose à l'action « non spécifique » de la PHA sur les lymphocytes.

Tubes	1	2	3	4
% de transformation lymphoblastique	69,2	1,7	35	39
Rapport avec le témoin : tube 1	100	2,4	50,5	56,3

Parmi les autres propriétés pharmacologiques de SLH, on signale :

1. — La diminution des gammaglobulines sériques

2. — La diminution des plaques d'hémolyse mise en évidence par le test de JERNE (INSTITUT de CANCEROLOGIE et d'IMMUNOGENETIQUE à Villejuif, n° 255 B).

II. — **Mécanisme d'action :**

Il ne s'agit pas d'un effet antimitotique classique; il n'y a pas d'action sur les virus ADN et ARN et pas de destruction des cellules cancéreuses, mais une inhibition de 42 % à la dose physiologiquement acceptable de 1/100 000, ce qui correspond aux constatations du C.T.S. de Toulouse sur l'inhibition de la transformation lymphoblastique des lymphocytes.

Actionsur les virus :

« Agar diffusion, plaque inhibition test »
Substance = 200 gammas/TEST
RNA-Virus : Measles virus
DNA-Virus : Herpès virus hominis
Host Cell : Hela-cell-S3
Results : DNA-Virus RNA-Virus
Neg. Neg.

N. B. : Travaux effectués par l'E.O.R.T.C. = European Organization for Research on Treatment of Cancer. Laboratoire du Prof. Dr. K. MUNK, Institut fûr Virusforschung Deutsches Krebsforschungszentrum, 69 Heldelberg, Thibautstrabe 3.

Action sur les cellules cancéreuses humaines :

Dose gamma/ml	% inhibition	% destruction
100	89	0
10	52	0
1	3	0

N.B. : Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse Laboratoire du Prof. A. LEONARDI. Instituto ricerche Farmaco-logicha « Mario. Negri ». Via Eritrea, 62 - 20157 MTLANO.

Ces faits suggèrent une action inhibitrice de SLH sur les sites de mebranes responsables de la transformation lymphoblastique et de la mitose, par mécanisme compétitif. Ces effets seraientdu même ordre que ceux des corticoïdes, mais plus durables et plus spécifiques de certaines cellules.

III. — **Présentation et Posologie :**

— Gélules de 100 mg de Sénégénine (S.L.H. = Securidaca longepedonculata hydrolysé), stabilisée par 20 mg de flavonoïdes de S.L.

— On donne en moyenne 5 à 10 mg/kg/jour, soit, pour les adultes 3 à 8 gélules/jour en 2 ou 3 prises.

IV. — **Les Indications :**

La Sénégénine a donné d'excellents résultats dans les eczémas et les psoriasis, les cicatrices chéloïdes et dans certains asthmes allergiques.

Un début d'expérimentation a été entrepris sur les glomérulonéphrites et en hématologie dans les syndromes prolifératifs aigus et surtout dans les chroniques, où l'on a constaté une amélioration dans trois cas sur trois...

L'utilisation de cette drogue dans l asclérose multiple a été motivée par son action anti-inflammatoire, notament la modification des paramètres sériques : diminution de la vitesse de sédimentation, des alpha 2 globulines et, surtout lorsqu'elles sont augmentées au départ, des gamma-globulines.

Observation n° 1 :

Mme L... Yvette a présenté les premiers signes de la maladie en février 1972. On notait une parésie de la loge antéro-externe de la jambe droite et des troubles visuels (diplopie et diminution de l'acuité visuelle). La malade fut soignée à l'hôpital du Val-de-Grâce, et la première poussée n'a laissé que peu de séquelles : légère parésie des mêmes muscles, fatigabilité de la vue, légère diminution de l'acuité visuelle.

Le 19-9-72 un traitement par S.L.H. fut décidé, à la dose de deux gélules par jour (matin et soir). La prise du matin, au début du traitement, donnait quelques gastralgies. Un bilan biologique sanguin fait le même jour donnait les résultats suivants :

— Vitesse de sédimentation : 6 à la 1re heure et 8

— Electrophorèse :

* Protéines = 68
* Albumine = 44
* Alpha 1 = 6
* Alpha 2 = 11,5
* Béta = 14,5
* Gammas = **24**

— Formule de numération sanguine :
* Globules blancs = 5 200

- neutrophiles = 71 %
- Eosinophiles = 1 %
- Basophiles = 0 %
- Lymphocytes = 23 %
- Monocytes = 2 %

Le 25-10-72 un nouveau bilan est fait :
V.S. = 6 et 13

— Electrophorèse :

* Protéines = 80
* Albumine = 56
* Alpha 1 = 4
* Alpha 2 = 11
* Béta = 14
* Gamma = 15

— F.N.S.

G.B. = 4600; P.N.N. = 59; P.N.E. = 4; P.N.B. = 0; L. = 32 et M. = 1.

Le fait important à signaler ici est la nette diminution des gammaglobutines après un mois et une semaine de traitement. Sur le plan clinique (examen du 30-10-72) après une période de fatigabilité de 20 jours avec quelques paresthésies, l'état général se trouve nettement amélioré. De plus on note une récupération totale de la jambe droite. Il persiste cependant quelques troubles visuels. Le traitement au S.L.H. est poursuivi à une dose très faible de une gélule un jour sur deux.

Observation n° 2 :

M. Ri... Jean, âgé de 59 ans présentait une sclérose en plaques ayant débuté quatre ans auparavant; ce début très tardif pouvait laisser envisager une évolution grave.

Le malade est examiné le 28-6-72. On note une paraplégie spasmodique qui gêne considérablement la marche. qui est impossible sans l'aide d'une tierce personne. L'acuité visuelle de l'oeil droit est très basse (1/20). Les membres supérieurs sont intacts... Un traitement au S.L.H. est entrepris à la dose de 2 gélules par jour (matin et soir).

Un nouvel examen est fait le 25-12-72 et met en évidence une bonne amélioration clinique : le malade peut se déplacer seul, l'allure général est beaucoup moins spastique. Le malade est revu le 21-9-72, l'amélioration se confirme, même au niveau de l'oeil. On diminue les doses et on alterne les prises de S.L.H. avec des prescriptions d'un anti-inflammatoire classique (Iindocid°). Le 9-11-72, l'état est stationnaire, le malade reprend goût au bricolage aban donné depuis 6 mois, et signale quelques troubles les semaines où il prend l'Indocid. On continue donc S.L.H. à la posologie de deux par jour tous les jours.

Bilans biologiques :

	20-6-72	25-7-72	15-9-72	7-11-72
Protides	62 g/l	68	56	60
Albumine %	52 %	55	54	52
Alpha 1	7	5	6	7
Alpha 2	15	7	15 (7) cfNB	10
Béta	12	18	10' (18) cfNB	15
Gamma	14	15	15'	15
V.S				
1° heure	32	5	1	7
2° heure	60	14	4	20
GR	4,96 M	5,04	5,86	5,13
GB	8 500	9 200	9 900	7 000
PN	58	66	49	56
P	4	4	0	1
PB	0	0	0	1
L	30	30	51	41
M	0	0	0	1

N.B. : Le chiffre se 15 % d'alpha 2 du 15-9-72, recopié sur le résultat donné par le laboratoire est erroné : l'examen de la bande de migration prouve que les béta 1 ont été intégrées aux alpha 2, ce qui corrige la dysharmonie de l'évolution des alpha 2 et des bétas.

Observation n° 3 :

Da.. Pierre, âgé de 60 ans.

Le début de la maladie a lieu en 1951 par des paralysies oculaires. Le rythme des poussées par la suite est moyen. En 1961 M. Da... est hospitalité dans le service du Professeur GARCIN à la Salpétrière pour troubles moteurs des membres inférieurs et faiblesse musculaire dorsolombaire.

Le malade est suivi par le Docteur A. LABORDE depuis le 8-6-1972 et le traitement au S.L.H. a commencé le 1er décembre 1973 à la dose de six gélules par jour. Avant le traitement, la station debout était difficile (faiblesse musculaire dorsolombaire), la marche très pénible et l'état général assez altéré (fatigue, trouble du sommeil, courbatures lombaires, hypotension). On notait de plus des vertiges et des tremblements des membres inférieurs.

Le 20 décembre 1973 l'examen met en évidence une amélioration de l'état général (meilleur appétit et tension artérielle à 12/8), une diminution des tremblements des membres inférieurs, une diminution des courbatures lombaires, mais aucune amélioration de la marche et de la station debout.

Le 10-1-74 le S.L.H. est arrêté et le malade se sent très amélioré... Mais en raison de la reprise des vertiges, il demande à bénéficier d'une nouvelle cure.

Sur le plan biologique, ce malade étant suivi en clientèle privée, il fut impossible de vérifier les paramètres du L.C.R. nous ne possédons comme référence que deux électrophorèses.

A	3-11-73	3-1-74
Albumine	33,8 (49 %)	35,7 (51 %)
Alpha 1	2,1 (3 %)	2,1 (3 %)
Alpha 2	7,6 (11 %)	7,7 (11 %)
Béta	11,7 (17 %)	9,1 (13 %)
Gamma	13,8 (20 %)	15,4 (22 %)
Protéines	69 g/l	70 g/l

Le seul fait notable est donc dans ce cas une amélioration clinique. Le malade ne prenait, en dehors des traitements classiques (vitamines, etc...) que le S.L.H...

Observation n° 4 :

H... Christian, âgé de 23 ans (né le 28-9-1949).

Au début du mois de février 1972, ce jeune garçon présente brutalement une diplopie suivie le lendemain d'une gêne à la marche avec tendance à la chute et déviation à droite. Ces signes s'accompagnent de nausées, de vomissements et de violentes céphalées fronto-occipales. Ce syndrome, qui évoque une hypertension intra-crânienne, régresse très rapidement. Mais le 18 février apparaissent de nouvelles céphalées accompagnées de larmoiements et d'un blocage douloureux de la mâchoire. Le malade est alors hospitalisé dans un service de neurochirurgie, où l'examen clinique met en évidence un nystagmus, des signes d'atteinte des nerfs crâniens (parésie du VII à gauche et paralysie marquée du VI à droite) et l'absence de signe de Babinski. Une ponction lombaire est pratiquée lors de ce séjour, et il semble que ce soit elle qui permette d'évoquer le diagnostic de S.E.P. (les résultats ne nous sont parvenus...). Quoiqu'il en soit les signes cliniques s'amandent au cours de

cette hospitalisation et le malade quitte le service le 11-3-72. Un mois après apparaît une excerbation temporaire avec diplotie et céphalées frontales qui nécessitent une nouvelle hospitalisation.

Depuis le malade est régulièrement suivi, soit en consultation, soit lors de séjours hospitalisés, notamment au cours du mois de novembre 1973 où **une importante poussée** s'est manifestée. L'examen découvre :

— une marche difficile avec hypertonie des membres inférieurs, réflexes ostéotendineux vifs et diffusés tant aux mberes supérieurs qu'aux membres inférieurs, une perte de l'équilibre sur la jambe gauche, un élargissement du polygone de sustentation et une déviation à droite de la marche les yeux fermés.

— un tremblement intentionnel du membre supérieur droit, une légère parésie du VII gauche et un nystagmus à droite.

— L'électroencéphalogramme est normal et deux ponctions lombaires sont faites, une le 14-11-73 et l'autre le 20-11-73.

Le jeune homme est revu en consultation le 18-12-73 et l'on note ce jour, une amélioration de l'état général, la présence de paresthésies au niveau de la main droite, mais une amélioration du déficit moteur (le malade peut s'alimenter, mais l'écriture demeure difficile) et le psychisme est nettement meilleur.

Malheureusement, le 5-3-74 une nouvelle poussée semble se manifester et nous retrouvons le malade dans le service de neurologie du Professeur GERAUD (Hôpital Purpan : Toulouse). Si l'état général est satisfaisant, il existe cependant un syndrome anxio-dépressif important, la marche est impossible, le polygone de sustentation est élargi, l'équilibre est normal les yeux ouverts mais il y a une tendance à la chute à droite les yeux fermés. L'épreuve du doigt-nez est légèrement perturbée et on note de plus la réapparition de la diploplie. Deux ponctions lombaires

sont pratiquées : le 5-3-74 et le 11-3-74. Le malade quitte le service le 15-3-74. Le 3-4-74 apparaît une névrite optique rétrobulbaire avec dyschromatopsie au rouge (réhospitalisation).

De cette observation on doit retenir, le début extrêmement brutal et trompeur, qui évoque une hypertension intracrânienne, la fréquence des excacerbations temporaires survenant sur un terrain anxio-dépressif.

Sur le plan thérapeutique, le malade a reçu à chaque poussée le traitement classique. Lors de l'hospitalisation du 5-3-74 au 15-3-74 il fut fait : Dépo-médrol intrarachidien qui entraîna une régression rapide des troubles, le S.L.H. ne fut prescrit qu'à partir du 16-11-73.

Résultats biologiques :

SANG			
	14-11-73	27-11-73	6-3-74
GR	4 540 000	4 750 000	4 760 000
GB	11 400	5 400	6 300
N	77 %	64	58
E	0	3	1
B	0	0	0
L	15	24	3
M	8	9	10
Prt.	62	66	70
Alb	66		
al. 1	3	?	?
Al. 2	9		
béta	10		
gamma	12		
V. S.	2-8 S.L.H. le 16.11.73	4-10	2-6

Liquide céphalorachidien

	15-11-73	20-11	27-11	5-3-14	11-3
Albumine	0,23	0,32	0,17	0,32	0,32
Cellules L	9,2	5,2	0,7	7,2	4,4
P.	0,3	2	1,7	0,2	1,2
IgG	30,17	26,5	17,2	30,7	32,7
IgA	2,3 (1 %)	1 (0,30 %)	0,30	?	7,6

poussée

S.L.H. mais aussi dépromedrol

poussée

L'efficacité de S.L.H. est impossible à apprécier, puisque le malade a reçu à chaque poussée une corticothérapie. Il semble ici aussi qu'un certain recul soit nécessaire pour pouvoir juger de la fréquence des poussées et de l'action de la Sénégénine sur les paramètres biologiques. Ce malade continue toujours à prendre 6 gélules par jour, et est régulièrement suivi en consultation. On doit cependant noter l'apparition d'une poussée sous S.L.H...

Observation n° 5 :

Ma... Monique, âgée de 27 ans.

La maladie a débuté en 1966 par une douleur lombaire évoquant une sciatique avec irradiation dans la cuisse gauche. La malade signale à la même époque une diminution de l'acuité visuelle et un déficit moteur de la jambe gauche avec perte complète de la sensibilité.

Lors d'une hospitalisation le 9-12-67 dans le service du Professeur GERAUD à Toulouse (Hôpital Purpan) le diagnostic de sclérose en plaques est porté à la suite d'une ponction lombaire. Il s'agit d'une sclérose multiple à début

subaiguë réalisant une forme commune d'intensité moyenne avec environ une poussée tous les 12 à 18 mois.

Nous examinons la malade pour la première fois le 17-12-73. Elle présente un syndrome cérébello-pyramidal :

— hypertonie importante en flexion des membres inférieurs avec un signe de Babinski bilatéral

— un tremblement intentionnel, une ataxie des membres supérieurs (dysmétrie, asynergie, adiadococinésie), une parole scandée, heurtée et une écriture caractéristique.

Le jour de l'examen est apparu des névralgies identiques à celles constatées au début de la maladie, et depuis une dizaine de jours une amputation du champ visuel droit, quelques épisodes diplopiques et une diminution de l'acuité visuelle. Il existe de plus un nystagmus latéralisé et des troubles sphintériens (la malade est sondée).

La Sénégénine est prescrite à partir du 18-12-73 à une dose élevée de 6 gélules par jour (600 mg de S.L.H./jour), et nous rendons une petite visite à la malade le lendemain au début du traitement. Lors de cette seconde visite, elle nous signale déjà une amélioration spectaculaire... Nous ne prenons évidemment pas ses affirmations en considération, d'autant que l'examen clinique ne témoigne d'aucune évolution dans un sens ou dans l'autre.

Le 5 janvier 1974, l'examen clinique met en évidence une légère diminution de l'hypertonie des membres inférieurs, la flexion est réductible, les jambes peuvent être étendues passivement, mais la malade signale des paresthésies apparues deux jours auparavant... Le reste de l'examen ne montre pas de modification significative. Vers la fin janvier Mlle M... présente une gêne à la déglutition : les premières bouchées passent bien, mais les suivantes sont très difficilement dégluties. L'évolution favorable et la caractéristique sémiologique du trouble, de même que le test thérapeutique nous amène à conclure à l'existence d'un signe myasthénique... Les derniers examens cliniques ne nous permettent pas de découvrir d'améliorations.

Au total, sur le plan clinique on ne peut parler dans ce cas d'amélioration... L'appréciation des signes est souvent difficile chez un sujet qui est absolument persuadé de l'efficacité d'un produit nouveau... Le seul fait objectif valable chez cette malade est une légère diminution de l'hypertonie des membres inférieurs et de l'ataxie des membres supérieurs. Sur le plan biologique il fut constaté une diminution des gammaglobulines sériques de 27 au 8-1-74 à 10 au 15-3-74 et des alpha 2 globulines de 10 à 8 aux mêmes dates.

Observation n° 6 :

Ro... Edouard, âgé de 44 ans.

La maladie a débuté en 1968 par une fatigabilité à la marche. Elle réalise une sclérose en plaques progressive .

M. Ro... est hospitalisé le 18-9-72 dans le service de neurologie du Professeur GERAUD et l'examen d'entrée note, un déficit moteur très marqué au niveau du membre inférieur droit, des réflexes rotuliens vifs à droite comme à gauche, un signe de Babinski bilatéral, une abolition des réflexes cutanés abdominaux, des troubles de la sensibilité profonde et une déviation de la marche à droite. Une ponction lombaire pratiquée le 28-9-72 révèle une pléiocytose rachidienne (lymphocytes = 3,2 et polynucléaires = 0,4/ mm^3),les protéines = 0,18, les IgA = 1 mg/l (0,2 %) et les IgG = 70 mg/l (14,5 %).

Une consultation faite le 25-4-73 note une démarche enraidie (jambe droite plus raide que la gauche), un élargissement du polygone de sustentation, un clonus du pied bilatéral et l'abolition des cutanés abdominaux. Le 2 mai 1973, le malade est examiné et l'on note une paraplégie spasmodique avec réflexes vifs et polycinétiques, la P.L. montre une pléiocytose (5 lymphocytes/mm^3) et une hypergammaglobulinorachie (20,6 %). Jusque là on évoquait encore deux étiologies : une insuffisance médullaire, mais l'artériographie médullaire fut négative, et une S.E.P. qui

fut retenue devant l'augmentation des IgG du L.R.C. et l'hyperlymphocytose. Il fut donc institué le traitement suivant : Synactène retard° 1 g/j,, terneurine 3 co/j, 20 jours par mois et Liorésal° 3 co/j. Le SLH fut prescrit le 21-1-74 à la dose de 3 comprimés par jour. La symptômatologie est stationnaire depuis cette dernière date : paraparésie spasmodique des deux membres inférieurs avec signes d'irritation pyramidale et hypertonie prédominant du côté droit, associés à un nystagmus horizontal dans le regard latéral. Il n'y a pas de modification des paramètres biologiques.

Observation n° 7 :

Ga... Victor.

La maladie débute en 1954 par des paresthésies dans la main gauche, une diminution de la force musculaire du bras gauche, une diminution de la sensibilité tactile et thermoalgésique, une agnosie et astéréognosie, une parésie faciale et apparition lors de l'hospitalisation d'un nystagmus bilatéral à composante rotatoire. Il fut noté de plus à cette époque, des troubles sphintériens (légère incontinence) et la bilatéralisation des paresthésies. Le diagnostic de S.E.P. fut posé et un traitement corticoïde institué, associé à la vitamine B 12. Depuis, le malade fait des poussées régulières associantune hémiplégie gauche, des signes cérébelleux et des signes oculaires et laissant des séquelles de plus en plus importantes.

Lors d'une consultation le 23-3-73, on note des paresthésies, des acouphènes, une vision trouble, une constipation, une marche instable en étoile à l'occlusion des yeux, un élargissement du polygone de sustentation, une légère déviation de l'index à droite au maintien des attitudes, un nystagmus latéral discret, des troubles de la sensibilité au tact et à la douleur aux membres inférieurs, un signe de LHERMITTE et des manifestations générales (asthénie, anoréxie et amaigrissement). On institue comme traitement : Synactène retard° 2 injections en I.M. par semaine acti 5 et Laroxyl.

des troubles digestifs et l'on note à l'examen clinique une

Le malade est hospitalisé à nouveau le 22-2-74 pour diplopie, un nystagmus bilatéral horizontal et une hypermétrie. Le 1-3-74 le S.L.H. est prescrit à la dose de 6 gélules par jour; la P.L. du 4-3-74 montre un L.C.R. clair avec hyperlymphocytose (7,6 lymphocytes/mm^3) et hypergammaglobulinorachie (33,74 %), les IgA étant à 4,25 mg/l (1,25 %). L'électrophorèse du L.C.R. donne les résultats suivants :

— Préalbumines = 3,5 % (N 3 à 9)

— Albumine = 43,5 % (N 45 à 55)

— Alpha 1 = 4 % (N 5 à 10)

— Alpha 2 = 6 % (N 5 3 10)

— Béta = 11 % (N 6 à 15)

— Gamma = 32 %

Observation n° 8 :

Fo..., âgé de 40 ans.

La maladie s'estmanifestée pour la première fois dans le courant de l'année 1964, par un déficit moteur du membre inférieur droit. En juillet 1969, M. Fo... est hospitalisé pour une impotence fonctionnelle des membres inférieurs, des douleurs épigastriques atypiques, des troubles oculaires et une miction difficile. Le diagnostic est posé lors de ce séjour, et l'examen trouve de plus des paresthésies des membres inférieurs, une diminution de la force musculaire segmentaire à gauche et une démarche spasmodique avec un Romberg latéralisé à droite.

Nous examinons le malade pour la première fois le 13-12-73. Nous découvrons un syndrome cérébello-pyramidal important avec impotence fonctionnelle complète :

— le syndrome pyramidal comporte une hypertonie des membres inférieurs avec hyper-réflexie et Babinski bilatéral. Le malade se déplace sur un fauteuil roulant.

— le syndrome cérébelleux est net au niveau des membres supérieurs et du tronc et comporte un tremblement, une dysmétrie... La parole est scandée, monotone, l'écriture est caractéristique.

— des signes oculaires sont aussi mis en évidence : amaurose, diploplie, scotome central...

Le traitement à la Sénégénine est commencé le 14-12-73, et environ un mois après le début des prises le malade arrête spontanément. Nous n'avons donc pas pu apprécier les effets et nous nous sommes heurtés dans ce cas à un terrain psychique particulier, en effet M. Fo... est suivi depuis longtemps pour troubles caractériels, humeur inconstante, avec replis sur lui-même et souvent refus de l'aide extérieure.

Observation n° 9 :

Mlle Ge... Yvette, 2 8ans.

Lamaladie semble avoir débuté en 1962 après un choc émotif déclenché par le départ de son pays natal (Algérie). Il s'agissait de paresthésies au niveau du membre supérieur droit. Le diagnostic de S.E.P. est posé en 1966 par une P.L. faite à THONONS-LES-BAINS. On note à cette époque des troubles cérébelleux.

Mlle Ge... bénéficie en 1968 d'un traitement par le sérum antilymphocytaire. Les résultats de ce traitement ont été assez décevants.

Il s'agit d'une forme commune moyenne, évoluant depuis plus de dix ans au rythme d'une à deux poussées par an. Actuellement la malade présente une paraplégie des membres inférieurs et un syndrome cérébelleux. Elle a fait très récemment une cholescystite aiguë et un abcès appendicullaire, mais ces deux accidents n'ont eu aucune influence sur le cours évoluif de l'affection. La Sénégénine est commencée le 17-12-73 à une dose de 6 gélules par jour, réduite rapidement à 3 gélules par oujr. Nous avons ici aussi été obligés d'interrompre le traitement à la demande de la malade, qui s'attendait à une amélioration ra-

pide et qui se plaignait de quelques troubles secondaires.

Observation n° 10 :

Fa... Germaine, âgée de 48 ans présente une S.E.P. d évolution ancienne, ayant débuté par des troubles moteurs.

Le 20-3-74 la malade fait une infection urinaire à colibacille, qui déclenche une poussée. La monoplégie qu'elle présentait s'accentue, puis apparaît une paraplégie accompagnée de manifestations sensitives. Le traitement corticoïde et S.L.H. (4/J) sont institués le 21-2-74. Aucune des deux thérapeutiques n'a d'influence sur la poussée, qui apparaît très intense, tant sur le plan biologique que sur le plan clinique...

Observation n° 11 :

Bla... Paul, âgé de 53 ans.

Il s'agit aussi d'une sclérose en plaques très ancienne; qui a débuté à l'âge de 34 ans par une diminution de la force musculaire et des troubles cérébelleux... Lorsque le malade est examiné pour la première fois, il existe un syndrome cérébello-pyramidal intense. Le traitement au S.L.H. est institué le 5-12-73 à la dose de 7 gélules par jour. Les examens cliniques fréquemment pratiqués ne montrent aucune amelioration... Les critères biologiques ne permettent pas de conclure...

C'est à la suite des exemples 1 et 2 que la poursuite des expérimentations dans la sclérose en plaques fut décidée. Nous avons suivi jusqu'à ce jour qu'un nombre réduit de polyscléreux, il est donc impossible de tirer de conclusions, nous ne pouvons faire que quelques constatations.

— La diminution des gammaglobulines sériques n'apparaît qu'après un traitement continu d'au moins un mois et ne se voit que dans les formes récentes, voire au tout début de la maladie, comme dans l'exemple 1. Cette action sur les IgG sériques peut parfois s'accompagner d'une diminution des alpha 2 globulines (cas n° 5).

— La diminution des paramètres biologiques du L.C.R. (hypergammaglobulinorachie et pléoicytose) n'a encore jamais été constatée.

— Les améliorations cliniques doivent être acceptées avec une extrême prudence, en tenant compte que des critères objectifs.

— Le terrain psychiquedes polyscléreux fut un obstacle majeur dans la poursuite de ce traitement. En effet, plusieurs malades ont refusé de prendre la drogue ou bien ont arrêté les prises au bout de deux ou trois semaines.

— Parmiles manifestations secondaires qui ont oblige l'arrêt du traitement les troubles digestifs furent les plus fréquents. La Sénégénine déprime les IgA et peut entraîner de petites infections intestinales assez gênantes. On a constaté parfois des céphalées, des gastralgies, des sensations de malaise général, mais ces troubles furent très fugaces.

Au total, aucune opinion ne peut être émise à l'heure actuelle sur l'action bénéfique de la Sénégénine. Il conviendrait en fait de reprendre les expérimentations à « zéro » sur un nombre important de malades suivis très régulièrement et comparés à des sujets témoins. Ceci demande la coopération de plusieurs centres pendant de longues périodes (au moins deux années).

CONCLUSION

La sclérose en plaques est donc un sujet d'actualité : les études épidémiologiques, les connaissances biologiques actuelles et le développement des techniques immunologiques, qui ont permis de cerner de plus près le problème pathogénique, le prouvent. Il semble même, en parcourant les articles les plus récents, que la plupart des Auteurs ont la réponse « au bout de la langue ». Et ce n'est pas spéculer inutilement que d'imaginer les deux théories actuellement retenues comme étroitement unies. Il reste cependant beaucoup de points à éclaircir.

A l'existence d'une démyélinisation périveineuse et d'infiltrats lymphoplasmocytaires, et à la constatation d'une augmentation des gammaglobulines du liquide céphalorachidien, nous devons actuellement ajouter deux faits de première importance :

— la présence, dans la majorité des cas de sclérose en plaques en phase active, d'anticorps circulants antimyéliniques capables de léser les gaines de myéline vivante. Ces immunoglobulines semblent traverser la barrière hématocéphalique en compagnie du complément sérique et gagner la périphérie des plaques où elles entretiennent la démyélinisation. Cette production d'anticorps se ferait dans le système immunologique général, extraneural, le plus souvent de façon discontinue, ce qui expliquerait quen dans 80 à 90 % des cas la sclérose multiple évolue par poussées.

— la présence de lymphocytes sensibilisés, qui « in vivo » ont un effet toxique sur le complexe myéline-oligo-

dendroglie périphérique. Ces cellules participeraient « in vivo » aux lésions, mais leur rôle semble bien moins important que la substance myélinotoxique. Ils sont, en effet, très peu nombreux dans l'organisme des sclérosés en plaques et il existe dans le sérum de ces malades un facteur inhibiteur de la transformation lymphoblastique.

Nous pouvon sdonc prendre partie en faveur de la prédominance des mécanismes immunitaires humoraux, mais il est encore impossible de définir la nature exacte de l'antigène ou des antigènes à l'origine de la formation de la substance anti-myélinique. Ces substances antigéniques complexes sont probablement libérées à la suite d'une agression infectieuse du système nerveux central. L'agent causal agirait, soit par modification du code génétique des cellules cibles, soit par incorporation dans son enveloppe d'un produit du système nerveux, soit par destruction locale des complexes oligodendrocytes-myéline... Mais ce « primum movens » reste très mystérieux, et les moyens qui sont actuellement mis en oeuvre pour faire avancer les recherches sont :

— La mise en culture d'explants tissulaires et en coculture de cellules gliales avec diverses lignées cellulaires continues ou de première explantation. Il est nécessaire d'effectuer, dans ces cas, de très nombreux passages et de rechercher à chacun d'entre eux la présence d'antigènes viraux par les techniques immunologiques.

— Les essais de transmission à l'animal...

— Les examens biopsiques en microscopie électronique.

— L'étude biochimique du liquide céphalorachidien par les méthodes immunoélectrophorétiques à la recheche des anomalies des immunoglobulines.

— Le tirage des anticorps antiprotéines cérébrales et antivirus dans le sang et dans le liquide céphalorachidien des polyscléreux.

— Et surtout, les enquêtes épidémiologiques, qui appuient très fortement la théorie infectieuse. La sclérose en plaques est une affection des pays tempérés, froids et humides. Cette fréquence augmente tant dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. C'est une maladie liée à un facteur d'environnement dans l'enfance. L'incidence familiale est en moyenne 5 % des cas, pourtant il n'existe pas de facteur génétique, comme le prouve l'absence de concordance chez les jumeaux homozygotes. L'influence de la région où le malade a habité durant les quinze premières années de sa vie est déterminante. Il reste cependant quelques points à éclaircir : les taux extrêmement hauts des Iles ORKNEY et SHETLAND au nord de l'Ecosse et l'absence de gradient de prévalence au Japon, où les taux demeurent bas même dans les hémisphères nords.

De l'étude pathogénique de la sclérose multiple on peut donc dégager les points suivants :

— l'intervention probable d'un agent viral dans le déclenchement des lésions

— puis la libération de produits de dégradation du SNC entraînant à la longue un processus auto-entretenu.

Ce dernier mécanisme est à la base des thérapeutiques actuelles : anti-inflammatoires et immunosuppressives. Mais ces drogues ne sont pas dénuées de risques et ne peuvent êre utilisées que pendant des périodes limitées et sous surveillance clinique et biologique très stricte. La Sénégénine, drogue à action immunosuppressive lente, si elle donnait à l'avenir la preuve de son efficacité préventive constituerait un progrès important dans le traitement de l'affection, puisqu'elle n'entraîne aucune action secondaire n isur les lignées cellulaires du sang, ni sur le métabolisme... Les résultats que nous avons obtenus ne permettent pas de conclusions, ils offrent cependant quelques encouragements pour la poursuite de l'expérience

Vu le Président du Jury :

J. GERAUD

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 28 Mai 1974

Le Président

de l'Université Paul-Sabatier

LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHESON E.D. — Med. J., 1963, 1, p. 556.
2. ADAMS J.M. et IMAGAWA D.T. — Measles antibody in multiple sclerosis. Proc. Soc. Exp., 1962, 111, p. 562.
3. ADAMS J.M. — Measles antibodies in patients with multiple sclerosis. Neurology, 1967, 17, p. 707.
4. AIMARD G., GIRARD P.F. et RAVEAU J. — Sclérose en plaques et processus d'auto-immunisation, traitement par les antimitotiques. Lyon Médical, 6 février 1966, n. 6, pp 345-352.
5. AL-ASKARI S., DAVID J., LAWRENCE H.S., THOMAS L. — In vitro studies on homograft sensitivity. Nature, 1965, 205, pp 916-917.
6. ALTER M., HALPERN L., KURLAND L.T., BORSTEIN G., LEIBOWITCH U. et SILBERSTEIN J. — Arch. Neurol. (Chic.), 1962, 7, p. 253.
7. ALTER M., OKIHIRO M. — Neurology (Minneap), 1971, 21, p. 1030.
8. ALTER M. — La sicérose en plaques dans les populations migrantes. Triangle Journal Sandoz des Sciences Médicales, 3e trimestre 1973, XIII, n. 3, pp 203-211.
9. ALTER M., MORIARU M. — Distribution of multiple sclerosis. The Lancet, 19 mai 1973,1 (7812), pp 1125-1127.
10. ALVORD E.C., SCHAW C.M., HRUBY S. — Encephalotigen induced inhibition of experimental allergic encephalomyelitis : prevention, suppression and therapy. Ann. N.Y. Acad. Sc., 1965, 122, pp 333-345.
11. BAKOUCHE P. — Aspects immunologiques de la sclérose en plaques et perspectives thérapeutiques. Signes, diagnostic et traitement de la sclérose en plaques. Revue de Médecine de Paris, le 12 oct. 1970, n. 34, pp 1983-1994.
12. BARBOSA L.H. et HAMILTON R. — Virological studies with multiple sclerosis brain tissue. The Lancet, 27 juin 1973, 1 (7817), pp 1415-1417.
13. BARTHFELD H., ATOYNATAN T. — British Med. J., 1970, 2, n. 5701, pp 91-92.
14. BARTHFELD H., ATOYNATAN T. — Cellular immunity, activity and properties of human migration inhibitory factor. Int. Arch. Aller. 1970, 38, pp 549-553.

15. BARTHFELD H. et ATOYNATAN T. — In vitro delayed (cellular) hypersensitivity in multiple sclerosis to central nervous system antigens. Int. Arch. Allergy, 1970, 39, pp 361-367.

16. BEHAN P.O., BEHAN W.H.H., FELDMAN R.G. et KIES M.W. — Cell mediated hypersensitivity to neural antigens occurence in human patients and non human primates with neurological diseases. Arch. Neurology, 1972, 27, pp 145-152.

17. BEHREND R.G. — Europ. Neurol., 1962, 2, pp 129.

18. BELIN J., PETTET N., SMITH A.D., THOMPSON R.H.S. et ZILKHA K.J. — J. of Neurology, Neurosurg. and Psych., 1971, 34, p. 25.

19. BERTRAMS J., VON FISENNE E., HOHER R. et KUWERT E. — Lack of association between HLA antigen and measles antibody in multiple sclerosis. The Lancet, le 25 août 1973, 2, n. 7826, p. 441

20. BORSTEIN M.B. — Tissue culture studies of structural ans functional alterations of the nervous system related to the demyelinative disorders in the central nervous system. Edited by BAILLEY O.T., SMITH D. International Academy of Pathology Homograph, 1968, n. 9, pp 70-86.

21. BOUTEILLE M. — Sur un cas d'encéplalite subaiguë à inclusions. Revue de Neurologie, 1965, 118, n. 4, pp 454-458.

22. BRODY J.A., HARLEM M.M., KURTZKE J.F. and WHITE L.A. — Unsucessfull attempt to induce transformation by cerebrospinal fluid in cultured lymphocytes from patients with multiple sclerosis. New Engl. J. Med., 1968, 279, pp 202-204.

23. BRODY A.T., SEVER J.L. et THOMAS E. — Virus antibody titers in multiple sclerosis patients, siblings and controls. J.A.M.A. The Journal of the American Association), mai 1971-72, 216, n. 9, pp 1441-1446.

24. BRODY A.J. — Epidemiology of multiple sclerosis and possible viral etiology. The Lancet, juillet 1972, 22, pp. 173-176.

25. BROWN P., CATHALA F., GADJUSEK D.C. and GIBBS C.J. — Proceeding of the Society Experimental Biology and Medecine, 1971, 137, p. 956.

26. BUNGE R.P. — Glial cells and the central myelin sheath. Physio Rev., 1968, 48, pp 197-251.

27. CARON G.A., SARKANY I., WILLIAMS H.R. — Radioactive methods for mesurement of lymphocyte transformation in vitro. The Lancet, 1965, 2, pp 1266-1268.

28. CASPARY E.A., CURRIE S., WALTON J. et FIELD E.J. — Lymphocyte sensitization to nervous tissues and muscles in patients with Guillain-Barre syndrom. J. Neurol., Neurosurg and Psychia., 1971, 16, pp 610-615.

29. CASTAIGNE P., LHERMITTE F., SCHULLER E., LORIDAN M. — Etude électrophorétique des protéines du liquide céphalorachidien au cours de la sclérose en plaques : I. - Rechecches de corrélations biochimiques, cytologiques et cliniques. Rev. Nurop. Clin. Biol., 1971, 16, pp 610-615.

30. CASTAIGNE P., LHERMITTE F., SCHULLER E., COUQUES C. et LORIDAN M. — Etude électrophorétique des protéines du liquide céphalorachidien au cours de la sclérose en plaques : II. - Influence des chimiothérapies immunosuppressives. Rev. Europ. Etudes Cliniques et Biologiques 1971, XVI, pp 703-706.

31. CASTAIGNE P. — Les manifestations motrices poroxyliques de la sclérose en plaques. Presse Méd., 24 oct. 1970, 78, n. 44, pp 1921-1924.

32. CASTAIGNE P., BERTHAUX P., BRUNET P., MOULIAS R., GOUST J.M. et DELRIEU R. — Polyradiculonévrite inflammatoire et immunité cellulaire. Etude de la réponse immunitaire cellulaire envers les antigènes de nerfs périphériques par le test de migration des leucocytes. Nouv. Press. Méd., 1972, 1, pp 1445-1449.

33. CASTAIGNE P., SCHULLER E. — Les anticorps de la rougeole du sérum et du liquide céphalorachidien. Présence au cours de la rougeole non compliquée et de diverses maladies démyélinisantes. Nouv. Press. Méd., avril 1973, 2, n. 14, pp 895-899.

34. CASTAIGNE P., HELD J.P., LAPLANE D. — Etude de l'effet du Liorésal dans la spasticité. Rev. Neurol. Paris, 1973, 128, n. 4, pp 245-250.

35. CASTAIGNE P., HELD J.P., LAPLANE D., PIERROT-DESEILLIGUY E., BUSSEL B. et MACQUART-MOULIN J. — Essai du Liorésal dans le traitement de la spasticité. La Nouv. Press. Médicale, oct. 1973, 2, n. 35, pp 2341-2342.

36. CENDROWSKI W.S. — Therapeutic trial of Imuran (aziathropine) in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scandinavia, 1971, 47, pp 254-260.

37. CLAUSEN J., MULLER J. — Allergic encephalomyelitis induced by antigen after defiency in polyinsatured fatty acids during myelinisation is multiple sclerosis nutritive disorder ? Acta Neurol. Scand., 1967, 43, pp 375-388.

38. COHEN S., BANNISTER R. — Immunoglobulin synthesis within the central nervous system in disseminated sclerosis. Lancet, 1967, 1, pp 366-367.

39. CONNOLY J.H., ALLEN I.V., HURVITZ I.J. and MILLAR J.H.D. — Measles virus and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. Lancet, 1967, 1, p. 542.

40. CONNOLY J.H., HAIRE H. — British Med. J., 1971, 11, p. 23.

41. COWARD J.E., HARTER D.H., MORGAN C. — Electron microscopic observations of visna virus-infected cell cultures. Virology, 1970, 40, pp 1030-1038.

42. DANIELS P. — Profil virologique de la sclérose en plaques : étude des anticorps viraux fixant le complément. La Nouv. Press. Méd., 1972, 1, n. 29, pp 1939-1942.

43. DAU P.C. et PATERSON R.D.A. — Transformation of rodent lymphocytes by an encephalotigen of human origin. Int. Arch. Allergy, 1969, 3, pp 353-368.

44. DAU P.C. et PATERSON R.D.A. — Transformation of lymphocytes from patients with multiple sclerosis. Arch. Neurol., 1970, 23, pp 32-40.

45. DAVID J.R. et PATERSON P.Y. — In vitro demonstration of cellular sensitivity in allergic encephalomyelitis. J. Exp. Med., 1965, 122, pp 1161-1171.

46. DEAN G. — British Med. J., 1967, ii, p. 724.

47. DEREUX J.F., CHOTEAU Ph. et Mem LANDREU-DEGAND M.J. — Les thérapeutiques immunosupressives dans la sclérose en plaques. J. des Médecins du Nord et de l'Est, 1969, 6, pp 14-27.

48. DETELS R., BRODY J.A., EDGAR A.H. — J. Chronic Diseaeses, 1972, 25, p. 3.

49. DICK G., MAC ALISTER J.J., MAC KEOWNF. — Multiple sclerosis and scrapie. J. Neurol., Neurosurg. and Psych., 1965, 28, pp 560-562.

50. DOWLING P.C., KIM S.U., MURRAY M.R. — Serum 19 S and 7 S demyelinating antibodies in multiple sclerosis. J. Immunology, 1968, 101, pp 1101-1104.

51. ESCOUROLLE R., POIRIER J. — Les maladies démyélinisantes. Presse Médicale, 1971, 79, n. 5, pp 203-208.

52. FIELD E.J. et CASPARY E.A. — Lymphocyte response depressive factor in multiple sclerosis. British Med. J., 1972, 4, pp 529-532.

53. FIELD E.J., CASPARY. — Lymphocyte sensitization to carcinoembryonic antigen (GOLD) with special reference to multiple sclerosis. Brit. Med. J., 4 nov. 1972, 4, pp 261-263.

54. FIELD E.J. — A rational prophylactic therapy for multiple sclerosis. The Lancet, 10 nov. 1973, 1, pp 261-263.

55. FIELD E.J. — Role of viral infection and auto-immunity in etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. The Lancet, 1, n. 7799, pp 295-297, février 1973.

56. FIELD E.J., DERMOTT J.R. — Measles and multiple sclerosis. The Lancet, février 1973, 1, n. 7799, pp 376-377.

57. FIELD E.J., COWSHALL S., NARANG. — Virus in multiple sclerosis ? The Lancet, 1972, 2, pp 280-281.

58. FOLCH J., POPE A., MEATH J.A., Le BARON F. et LESS M. — Chemistry of myelin development. In the biology of myelin (KAREY S.R. Edt.) Inc., p 122 N.Y., 1959.

59. FOWLER I., MORRIS G.E. et WHITLEY T. — Lymphocyte transformation in multiple sclerosis induced by cerebrospinal fluid. New Eng. Med. 1966, 275, pp 1041-1044.

60. GAJDUSEK D.G., GIBBS C.S., ALPERS M. — Experimental transmission of a Kuru like syndrom to chimpanzee. Nature, 1966, 209, pp 794-796.

61. GAJDUSEK D.G., GIBBS C.J., ASHER D.M. and DAVID E. — Transmission of experiment of Kuru to the spider monkey. Science, 1968, 162, pp 693-694.

62. GERAUD J. — La sclérose en plaques, étude anatomoclinique des formes aiguës, recherches expérimentales, essai thérapeutique (sérothérapie hémolytique). Thèse TOULOUSE, 1932-33, n. 271, 180 pages.

63. GERAUD J. — La sclérose en plaques : II. - 2) Difficultés du traitement par les immunosuppresseurs. Concours Médical, 10 oct. 1973, 95, n. 42, pp 5995-5996.

64. GERSTL B., KAHNKC M.J., SMITH J.K., TAVASTSJERNA M.C. et HAYMAN R.B. — Brain, 1961, 84, p. 310.

65. GERSTL B. — J. of neurochimistry, 1970, 17, p. 677.

66. GIBBS C.J., ASHER D.M., ALPERS M., BECK E., DANIEL P.M. et MATHEWS W.B. — Greutzfeld-Jakob disease (spongiform encephalopathy) tramsmission to the chimpanzee. Science, 1968, pp 388-389.

67. GIRARD P. — La sclérose en plaques : II. - 3) Evolution et physionomie de la sclérose en plaques. Concours Médical, 1er oct. 1973, 95, n. 42, pp 5996-6000.

68. GEORGES M., VAUGHAN J.H. — In vitro cell migration as a model for delayed hypersensitivity. Proc. Soc. Exp. Bio. (N.Y.), 1962, 111, pp 514-521.

69. GEORGI F., RIERDER H.P., RITZEL G., WUTHRICH R. — A propos des anticorps en neurologie. Rev. Neurol., 1965, 112, n. 5, pp 443-449.

70. GHATAK N.R. — Remyelinisation in multiple sclerosis with peripheral type myelin. Arch. Neurol., oct. 1973, 29, pp 262-267.

71 GUDNADOTTIR M., HELGADOTTIR H., BTARNASON O. — Virus isolyted from brain of a patient with multiple sclerosis. Exp. Neurol., 1964, 9, p. 85.

72. GUL S., SMITH A.D., THOMPSON R.H.S., WRIGHT H.T. et ZILKHA F.J. — J. of Neurol., Neurosurg. and Psychiat., 1970, 33, p. 506.

73. HAIRE M., FRASER K. — Virus specific antibodies in multiple sclerosis. Brit. Med. J., 19 août 1971, 2, p. 471.

74. HAIRE M., FRASER K.B., MILLAR J.H.D. — Measles and other virus specific immunoglobulins in multiple sclerosis. British Med. J., 1973, 3, pp 612-615.

75. HALLERVONDEN. — Multiple sclerosis as a virus disease. Nervenazt, 1952, 23, n. 1, pp 1-9.

76. HERDON R.M. — The electro-microscopic study of cerebrospinal fluid sediment. Forty-fifth annual meeting of American Association of neuropathologists. New HAVEN (Gunn), juin 1969, pp. 20-22

77. HOLMAN R.T. — Nutritional and metabolic interelation ship between fatty acids. Feder Proc., 1964, 23, p. 1064.

78. HUGHES D., CASPARY E.A., FIELD E.J. — Lymphocyte transformation induced by encephalitogenic factor in multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet, 1968, 2, pp 1205-1207.

79. HYLLESTED K. et KURLAND T.T. — Studies on multiple sclerosis : VI - further explorations on the geographic distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1963, 41, supp. 19, pp 5-176.

80. JANOT C., HUMBERT J.C., VAUTRIN D.A., PUPIL P. et LAVERGNE E. — Le test de transformation lymphoblastique : son principe, sa réalisation pratique, ses applications. La Revue de Médecine de Paris, 7 sep. 1970, 29, pp. 1673-1687.

81. JENSEN M.K. — Lymphocyte transformation in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1968, 44, pp 200-206.

82. JERSILD C., SVEJGAARD A. et FOG T. — HLA antigens and multiple sclerosis. The Lancet, 3 juin 1972, 1, n. 7762, pp 1240-1241.

83. JUST M., RIERDE H.P., RITZEL G. — Masein-antikorper in serum von multiple sklerose kronken. Klin. Weschr., 1967, 45, p. 705.

84. KABAT E.A., FREEMAN D.A., MURRAY J.P. et KNOB V. — A study of albumin, gammaglobulin and total protein in the cerebrospinal fluid of on hundred cases of multiple sclerosis and other diseases. Americ. J. Med. Scienc., 1950, 219, pp 55-64.

85. KALLEN B. et NILSSON O. — Effects of cerebrospinal fluid on cultured blood leukocytes from patients with multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1971, 47, pp 151-152.

86. KATARINOVA I.V., RAKHALSKY et KHAIKINA B.C. — Auto-anti corps aux tissus cérébraux et cardiaques dans les troubles athéroscléreux de l'activité physique et d'autres psychoses organiques de l'âge avancé. 24 Newrgrat. Psichiat Kosakov, 1961, 69, pp 877-881.

87. KETELAER Ch.J. et KETELAER P. — L'emploi du liorésal dans le traitement des troubles hypertoniques de la sclérose en plaques, in Aspects de la spasticité musculaire, un symposium international à VIENNE, avril 1971, pp. 128-131.

88. KIBLER R.F., PATY D.W. et SHERR V. — Immunology of multiple sclerosis. Proc. Assoc. Res. Ner. Neuro. Dis., 1971, 49, pp 95-105.

89. KNOWLES M., HUGUES D., CASPARY E.A., FIELD E.J. — Lymphocyte transformation in multiple sclerosis, inhibition of unstimulated thymidine optake by a serum factor. Lancet, 1968, 2, pp 1207-1209.

90. KOPROWSKI H., FERNANDES M.V. — Auto-sensitization reaction « in vitro » contactual agglutination of sensitized lymph node cells in brain tissu culture accompagned by destruction of glial elements. J. Exp. Med., 1962, 116, p. 467.

91. KURTZE J.F. — Acta Neurol. Scand., 1965, 41, p. 140.

92. KURTZE J.F., DEAN G., BOTHA D.P. — S. Af. Med. J., 1970, 44, p. 663.

93. KURTZE J.F., KURLAND L.T., GOLBERG I.D. — Neurology (Minneap), 1971, 21, p. 1186.

94. LANDRIGAN P.J. et WITTE J.J. — J.A.M.A., 26 mars 1973, 223, n. 13, pp 1458-1462.

95. LAURELL A.B. et LINK H. — Les anticorps anti-cerveau fixateurs du complément dans la sclérose en plaques. Acta Neurol. Scand., 1972, 48, n. 4, pp 461-466.

96. LAZORTHES Y. — 1) Les acquisitions récentes concernant les données morphologiques de la circulation du L.C.R. La Revue de Médecine de Toulouse, 1971, VII, pp 467-479.

97. LHERMITTE F. — Que sait-on de l'étiologie et du mécanisme de la sclérose en plaques ? Concours Médical, le 16 août 1971, 93, n. 42, pp 6467-6470.

98. LHERMITTE F. — Scléroses en plaques. Bull. Soc. Méd. Paris, fév. 1973, 176, n. 2, pp 29-31.

99. LHERMITTE F., CASTAIGNE P., SCHULLER F., DELASNERIE N., DELOCHE G. et DAOUR Y. — Valeur diagnostique de la distribution oligoclonale des gammaglobulines dans le liquide céphalorachidien. Rev. Europ. Clin. et Biol., 1972 XVIII, pp 324-327.

100. LHERMITTE F. — I) La sclérose en plaques. Concours Méd., 20 oct. 1973, 95, n. 42, pp 5988-5993.

101. LINK H. et MULLER R. — Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of nervous system. Arch. Neurol., 1971, 25, pp 326-344.

102. LINK H. et ZETTERVALL O. — Multiple sclerosis : distributed kappa/lambda light chains ratio of immunoglobulin G in cerebrospinal fluid. Clin. Exp. Immun., 1970, 6, pp 435-438.

103. LUMSDEN C.E. — L'immunogénèse de la plaque démyénisante dans la sclérose en plaques. Rev. Méd. de Liège, 15 août 1972, XXVII, n. 16, pp 521-537.

104. LYCETTE R.R. et PEARMAIN G.E. — Further observations ans antigen induced mitosis. Lancet, 1963, 2, p. 386.

105. MAI K. — Measles antibodies in multipe sclerosis patients and controls (biostastical evaluation). Int. Arch. Allergy, 1969, 36, supp., p. 109.

106. MILLAR J.H.D., ZILKHA K.J., LANGHAN M.J.S., PAYLING-WRIGHT H., SMITH A.D., BELIN J. et THOMPSON R.H. — Double blind trial of linoleate supplementation of diet in multiple sclerosis. British Med. J., 31 mars 1973, 1, n. 5856, pp 765-768.

107. MILLAR J.H.D. — Immunoglobulines M spécifiques de la rougeole et des oreillons dans la sclérose en plaques. British Med. J., 1971, 2, ppp 378-380.

108. MILTON J.D., COOPER E.H., HALLE-BANNENKO O. — La dégradation de la thymidine par les lymphocytes transformés. Rev. Frc. Clin. Biol., 1965, 10, pp 419-422.

109. MORRIS J.P. et PIESTCH-MURRAY. — A possible association between paralytic poliomyelitis and multiple sclerosis. The Lancet, 13 oct. 1973, 1, p. 847.

110. MOULIAS R., BERTHAUX P. — Les populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire. Rev. du Praticien, 1971, 21. n. 6, pp 839-859.

111. MOULIAS R. et GOUST J.M. — Les phénomènes immunitaires en pathologie nerveuse et musculaire. Rev. Prat., 11 mai 1972, 22, n. 14, pp 2225-2233.

112. MOULIAS R. — Immunité cellulaire et immunité humorale. Le Perfectionnement du praticien, 22 mai 1973, n. 109, pp 27-40.

113. NEUMAN J.W., ZIEGGLER P. — Therapeutic trial of immunosuppressive agents in multiple sclerosis. Rev. Neurol., 1972, 22, pp 1268-1271.

114. NICK J., NICOLLE M.H., BAKOUCHE P. et REINER A. — Le traitement de la sclérose en plaques. Vie Méd., 12 mai 1972, 7, pp 2255-2266.

115. NOORT VON D.S., STJERNHOLM R.L. — Lymphotoxic activity in multiple sclerosis serum. Neurol., 1971, 21, pp 783-793.

116. NOWELL P.C. — PHA an initiation of mitosis in culture of normal leukocytes. Cancer Res., 1960, 20, p. 462.

117. O'BRIEN J.S. et SAMPSON E.L. — Myelin membran : molecular abnormality. Science, 1965, 150, p. 1613.

118. OLSSON J.E. et LINK H. — Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis. Arch. Neurol., juin 1973, 28, pp 392-399.

119. OPPENHEIM J.J. et WOLFF S.M. — Cellular localization of carbone 14 ondotoxin in cultured leukocytes. Nature, 1966, 211. pp 767-768.

120. ORTONA L., PIZZIGALO E., GELFO P. — Ricerca degli anticorpi fisconti il complemento contro il virus dell'herpes simplex (ed altri virus neurotropi) in pazienti con sclerosi multiple. Immunogia, Minerva Medical, 3 mars 1973, 61, pp 517-524.

121. PADGETT B.L., WALKE D.L. — Prevalence of antibodies in human sera against JC-virus, an isolate from a patient with multifocal leukoencephalopathy. J. Inf. Dis., 1973, 127, pp 467-470.

122. PAILLAS J. — II) La sclérose en plaques : diagnostic différentiel. Concours Méd., 10 oct. 1973, 95, n. 42, pp 59-94.

123. PALO J., WIKSTROM J. et KIVALO T. — Epidemiology of nutritional muscular dystrophy and multiple sclerosis. The Lancet, 1. 3 oct. 1973, 1, p. 848.

124. PALSSON P.A., PATTISON I.H., FIELD E.J. — Transmission experiments with multiple sclerosis, slow, latent and temporate virus infection. Edited by GADJUSEK D.C., GIBBS G.J., ALPERS M. et Coll. Departemental of Heath Education and Wetfore, 1965, pp 49-54.

125. PANELIUS M. et SALMI A. — Association of measles antibody activity with electrophoretic fractions of C.S.F. in a patient with multiple sclerosis. Acta Neurol., 1973, 49, pp 266-268.

126. PATERSON P.Y. — Transfer of allergic encephalomyelitis means lymph node cells. J. Exp. Med., 1960, 111, p. 119.

127. PATERSON P.Y. — Suppression of allergic encephalomyelitis means of antibrain serum. J. Exp. Med., 1963, 117, p. 755.

128. PAYNE F.E., BAUBLIS J.V., ITABASHI I.H. — Isolation of measles virus from cell culture of brain form a patient with subacute sclerosing panencephalitis. New Engl. J. Med., 1969, 281, pp 585-589.

129. PESTEL M.M. — Quoi de nouveau dans le traitement de la sclérose en plaques ? Conférence d'enseignement post-universitaire. Hôpital Vaugirard. Concours Méd., 14 mai 1968, 31, pp 6167-6169

130. PETIT H. — Facteurs familiaux et géographiques dans la sclérose en plaques. J. des Médecins du Nord et de l'Est, 1969, 4, pp 24-30.

131. PETIT H., LAMBERT P., CONSTANTINIDES J., VAN EECLOO F.M., CARON J.C., WATTRE P. — La sclérose en plaques :
1. Introduction (PETIT H.)
2. Aspects sémiologiques (LAMBERT)
3. Signes ophtalmologiques (CONSTANTINIDES)
4. Electromyographie (VAN EECLOO)
5. Diagnostic et évolution (CARON)
6. Aspects immunopathologiques (WATTRE)
7. Conclusion (PETIT)
Lille Médical, 1973, XVIII, n. 5, pp 534-549.

132. PETTE E., MANNWEILLER K. et SOLOCIO O. — Die visnakrunkheit der schafft : bietrag zum problem der virusbedingken granuloencephalomyelitis. Dtsch. Neuvenheikd., 1961, 182, pp 635-651.

133. PETTE E., KUWERT E. — Evaluation of multiple sclerosis sera against measles antigen in the complement fixation test. Arch. Ges. irusforsch, 1965, p. 141.

134. POLACEK L., SCHUPPIEN W. — Quatre ans d'expérience dans le traitement de la sclérose en plaques par le Liorésal®, in Aspects de la spasticité musculaire, un symposium international à Vienne en avril 1973, pp 123-127 du rapport.

135. PRINEAS F. — Paramyxovirus like particules associated with acute demyelinisation in chronic relapsing multiple sclerosis. Science, 1972, 178, pp. 760-763.

136. REED D., SEVER J., KURTZE J.F., KURLAND L.T. — Measles antibody in patients with multiple sclerosis. Arch. Neurol. (Chic), 1964, 10, p. 402.

137. REMLINGER P. — Accidents paralytiques d'origine medullaire provoqués chez le lapin par inoculation de substances nerveuses normales homologues. Cr. Proc. Bio., 1920, 90, p. 171.

138. RENOUX M. et WEILL B. — Les immunoglobulines de membrane à la surface des lymphocytes normaux. Nouv. Presse Médicale, 1973, 2, n. 5, pp 283-288.

139. RESNICK J.S., ENGEL W.K., SEVER J.L. — Subacute sclerosing panensephalitis. The New Engl. J. fo Med., 1968, 279, n. 3, pp 126-129.

140. ROCKLIN R.E., SHEREMATA W.A., FELMAN R.G., KIES M.M. et DAVID J.R. — The Guillain-Barre syndrom and multiple sclerosis, « in vitro » cellular response to nervous tissue antigen. New Engl. J. of Med., 1971, 284, pp 803-808.

141. ROSS A.C., LEUMAN J.A.R., RUTTER C. — Infection agents and multiple sclerosis. Br. Med. J., 1965, 1, p. 226.

142. SALMI A.A., PANELIUS M., NOORBY E. — Lancet, 1972, ii, p. 1088.

143. SCNECK S.A. et CLAMAN H.N. — Immunoglobulines du liquide céphalorachidien dans la slcérose multiple et dans d'autres affections neurologiques, mesurées par diffusion immuno-électropharétique. Arch. Neurol., 1969, 20, pp 185-186.

144. SCHULLER E., DELASNERIE N., DELOCHE G. et LORIDAN M. — Multiple sclerosis : a two phases disease ? Arch. Neurol. Scand., 1973, 49, n. 4, pp 453-460.

145. SHIORI-NAKAN K., NAGAI Y., UTANI S., TSUMITA T. — The blastoid transformation of the lymphocytes from experimental allergic encephalomyelitis guinea pigs. Japon J. Exp. Med., 1971, 41, pp 152-162.

146. SIGURSSON B., PALSSON P.A., GRIMSSON H. — Visna, a demyelinating transmissible disease of sheep. J. Neuropath. Exp. Neuro., 1957, 16, pp 389-403.

147. SIGURDSON B. et PALSSON P.A. — Visna of sheep : slow, demyelating infection. Br. Med. Exp. Path., 1958, 39, pp 519-528.

148. SIGURSON B., THORMAR H., PALSSON P.A. — Cultivation of visna virus in tissu culture. Arch. Ges. Virusforsch, 1960, 10, pp 368-381.

149. SUTHERLAND J.M., TYPER J.H. et EADIE M.J. — Brain, 1962, 85. p. 149.

150. SWANK R.L. — Sclérose en plaques : vingt ans de régime faible en graisse. Arch. Neurol. (Chio.), nov. 1970, 23, n. 5, pp 460-474.

151. SWINBURG M.R. et LIVERSEDGE L. — Long-term treatment of multiple sclerosis with aziathropine. J. of Neurology, Neurosurg. and Psichiat., 1973, 36, pp 124-126.

152. TER MEULEN V., KOPROWSKI H., IWASAKI Y., KASKELL Y.M. et MULLER D. — Fusion de culture de cellules cérébrales de la sclérose en plaques avec des cellules inductrices. Présence de capsules nucléotides et de virions, et isolement d'un virus type parainfluenza. Lancet, 1er juillet 1972, 2, n. 7766, pp 1-5.

153. TERNI M., LUZZATO A. — Virus dell'herpes simplex e sclerosi a placche : indogini virologiche e sierdogiche. Rev. Pat. Nrv. Ment. 1969, 90, p. 113.

154. THORMAR H., PALSSON P.A. — Visna and moedi : two slow infections of sheep and their etiological agents. Perfect. Virol., 1967, 5, pp 291-308.

155. TOURTELOTTE W.W. — Interaction de l'immunité locale du système nerveux et de l'immunité générale au cours de la sclérose en plaques. Rev. Neurol., 1972, 5, pp 497-505.

156. UCHIMARA I. et SHIRAKI H. — Discussion des rapports sur les maladies démyélinisantes. IIIe Congrès international de Neuropathologie, Bruxelles, 1957.

157. WAKSMAN B.H. et MORRISON L.R. — Tuberculine type sensitivity to spinal cord antigen in rabbits with isoallergic encephalomyelitis. J. Immunol., 1951, 66, pp 421-444.

158. WAKSMAN B.H. et ADAMS R.D. — Allergic neuritis : an experimental disease of rabbits induced by an infection of experipherical nervous tissue and adjuvant. J. Exp. Med., 1955, 102, pp 213-235.

159. WAKSMAN B.H. et ADAMS R.D. — An histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in the guin a pigs ans rabbits ? Ann. J. Patho., 1962, 41, pp 135-162.

160. WAKSMAN B.H. et ADAMS R.D. — Infection leukoencephalitis : a critical comparaison of certain experimental and naturally occuring viral leukoencephalitidies with experimental allergic encephalitis. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1972, 21, pp 491-518.

161. WARNATZ H., SCHEIFFARTH F. et KUNTZ H. — Studies on lymphocyte transformation allergic encephalomyelitis. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1970, 29, pp 575-582.

162. WAROT M.P. — Approche anatomopathologique de la sclérose en plaques. J. des Médecins du Nord et de l'Est, 1969, 4, pp 17-23.

163. WATANABE I. et UKAZAKI K. — Virus-like structure in multiple sclerosis. The Lancet, 1973, 2, n. 7828, pp 569-570.

164. WEINER L.P., RICHARD J.J. et HERDON R.M. — Viral infection and demyelinating diseases. New Engl. J. of Med., 24 mai, 1973, 2, pp 1103-1110.

165. ZETTERVALL O. et LINK H. — Electrophoretic distribution of kappa and lambda light chains determination in serum and C.S.F. in multiple sclerosis. Clin. Exp. Immuno., 1970, 7, pp 365-372.

166. ZU RHEIN G.M. et CHOU S.M. — Particles ressembling papova-virus in human cerebral demyelinating disease. Science, 1965, 148, pp 1477-1479.